UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1957 – N° 41

MANIFESTATIONS CÉRÉBRALES AU COURS DE LA MALADIE D'OSLER

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 3 Mai 1957

par

Jean-Pierre-Auguste CHEVALIER

Né au CREUSOT (Saône-et-Loire) le 20 Août 1930

Examinateurs de la Thèse :

MM. BROUSTET, professeur.... Président

FABRE, professeur..... } Juges

FONTAN, professeur..... } Juges

LAVIGNOLLE, agrégé..... } Juges

BORDEAUX

LES SPÉCIALITÉS GRAPHIQUES

64, Rue Saint-Rémi, 64

1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0035

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1957 – N° 41

MANIFESTATIONS CÉRÉBRALES AU COURS DE LA MALADIE D'OSLER

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 3 Mai 1957

par

Jean-Pierre-Auguste CHEVALIER

Né au CREUSOT (Saône-et-Loire) le 20 Août 1930

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, professeur.... Président
FABRE, professeur.....
FONTAN, professeur..... Juges
LAVIGNOLLE, agrégé.....

BORDEAUX
LES SPÉCIALITÉS GRAPHIQUES
64, Rue Saint-Rémi, 64

1957

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.
DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC. ONNIN, GOLSE

PROFESSEURS TITULAIRES

	MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anat. patholog. et microsc. clin.	LEGER
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie.	MAYER
Hygiène et Cl. de la tuberculose	PIECHAUD
Méd. légale et méd. du travail.	DERVILLEE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale.	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	MASQUELIER
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Physique pharmaceut. (T.P.)	BLANQUET

	MM
Pathologie générale et expérim.	SARIC
Clinique ophtalmologique	BESSIERE
Clin. chir. infantile et orthopéd.	POUYANNE
Clin. méd. et des mal. infect..	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale.	TAYEAU
Physique médicale et pharmac.	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	MORETTI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clin. des malad. des voies urin.	DARGET
Clin. des mal. nerv. et mentales	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrol. thérapeut. et climatol.	DUBARRY
Carcinologie	LACHAPELE
Bactériologie	MOUSTARDIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie),
Mlle ROUGIER (Physiologie) M. CAZAUX (Pharmacien 3e Section)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	N.
	QUILICHINI
Histologie	STOLL

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES AGREGE :

MM. J. MARQUEVIELLE (Biochimie médicale) J. LARAUEN (Anatomie pathologique)

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
	LAVIGNOLLE
	MARTIN-DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIERE
Chirurgie générale	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DEPAULIS
	DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGERE
Ophtalmologie	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	M. PORTMANN.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et méd. du trav.	L'EPEE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

AGRÉGÉS LIBRES

MM. LAUMONIER (Médecine opératoire) DESPONS (Oto-rhino-laryngologie)

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGERE
Puériculture	VERGER
	PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE
Chimie biologique	NIVET
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	Mme LINQUETTE
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE.
Séméiologie médicale	J. RIVIÈRE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Bactériologie	DULONG DE ROSNAY
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
	LAVIGNOLLE

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES BELLES-SŒURS

A MES TANTES, A MON ONCLE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAVIGNOLLE
Médecin des Hôpitaux,
Agrégé de Médecine générale,

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a affectueusement conseillé dans l'élaboration de ce travail.
Qu'il daigne accepter l'expression de nos remerciements et de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. FONTAN
Professeur de Clinique médicale des Maladies des enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier des Palmes académiques,
Commandeur du Nichan El Iftikhar,

Hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FABRE
Professeur de Physiologie,
Directeur honoraire de l'Institut d'éducation physique,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille militaire,
Croix de guerre,
Officier des Palmes académiques,

Hommages respectueux.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BROUSTET
Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier des Palmes académiques,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le prions de bien vouloir recevoir nos respectueux remerciements pour les précieux conseils qu'il nous a donnés et pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé.

RAPPEL HISTORIQUE

Les accidents neurologiques, en tant que complications de la maladie d'Osler, furent signalés dès les premières descriptions d'endocardites malignes. Ainsi LATOUR, dans sa thèse (Paris, 1902) rapporte une observation de HEUBNER, datant de 1864 relative à ce que l'on devait appeler plus tard maladie d'Osler et mentionnant au début une aphasie par périodes.

En pratique, depuis les années 1880, on rechercha les manifestations neurologiques et on établit leur grand polymorphisme. Parallèlement, l'étude anatomopathologique fut entreprise afin d'essayer d'interpréter ces accidents cérébraux.

Dès le début on fut impressionné par la fréquence des morts par accident cérébral : les observations en sont nombreuses et en 1887 EBSTEIN insiste sur le fait que plus la manifestation cérébrale apparaît tôt, plus proche est le décès.

On mentionne surtout des hémiplégies, des aphasies, des syndromes méningés purs, des syndromes cérébro-méningés. Et les observations de RAPIN (1874), LEYDEN (1882), LENHARTZ (1901), BILLINGS (1907), OSLER (1908), SCHOTTMÜLLER, JOSSERAND et de tant d'autres nous en rapportent.

On s'aperçut que les accidents paralytiques ne formaient pas les seuls accidents neurologiques que l'on put trouver, et dès 1917 DEBRÉ isolait des formes psychiques dont LEMIERRE, en 1930 SHAW et LAND en 1935 allaient donner d'autres exemples.

On décrivit des accidents épileptiformes dont VIDAL, en 1925, rapporte dans sa thèse un cas de SCHOTTMÜLLER.

En 1936, DUPERIÉ, DERVILLÉE, DUBARRY et GRÉ en publient un autre cas. JOUVÉ également dans sa thèse, en 1936 ; et nous publions ici-même une observation du professeur BROUSTET où l'on voit l'accident épileptiforme survenir au cours d'une endocardite maligne à hémoculture négative.

Les localisations cérébroméningées connues dès le début, et dont MM. DAMADE et LAVIGNOLLE publièrent un cas en 1946, furent l'objet de nombreuses descriptions.

On rapporta des observations où peut-être l'accident cérébral avait été favorisé par une lésion syphilitique préexistante, bien que d'après les conclusions de MM. CREYX, DAMADE et MASSIAS à propos d'un cas où syphilis et endocardite étaient associées et qu'ils publièrent en 1922, la syphilis n'ait rien à voir dans la genèse de la paralysie.

En définitive, les observations mettent à jour la multiplicité des modalités cliniques.

Parallèlement s'était développée l'anatomie pathologique des lésions cérébrales.

En 1873, PONFICK attribue les anévrysmes rencontrés à un dépôt calcaire embolique sur l'endothélium vasculaire. Mais en 1875 EPINGER estime que les lésions sont dues à une artérite provoquée par les microbes embolisés et en 1878 HUGUENIN affirme l'existence d'embolies cérébrales multiples.

En 1908 apparaissent les travaux bactériologiques avec SCHOTTMÜLLER qui dénonce le rôle du streptocoque viridans.

En 1928, alors que KIMMELSTIEL décrivait l'Encéphalite à viridans, MERKLEN et WOLF émettaient la théorie de l'endothéliite artério-capillaire : la même année d'ailleurs ORLANDO leur opposait une observation où les lésions de thrombo-artérite étaient dues à une embolie septique. Et en 1934 LEMIERRE publie une autopsie qui lui avait révélé un processus d'encéphalite démyélinisante en plaques.

Observations et vérifications anatomiques vont se succéder

jusqu'à l'ère de la pénicilline. L'expression est devenue banale : mais il est certain que le pronostic des endocardites subaiguës s'est modifié depuis l'utilisation des antibiotiques, sans pourtant que ces derniers aient empêché l'apparition des accidents cérébraux.

Or, depuis 1945 surtout, l'étude des accidents cérébraux en tant que complications de la maladie d'Osler prit un aspect nouveau. Car si jusqu'alors on les avait interprétés comme des complications de nature embolique, somme toute banales, on se mit d'une part à redonner une certaine faveur à la conception de Merklen et Wolf qui considère la maladie d'Osler comme une endocardite avec endothéliite généralisée, d'autre part à soupçonner que certains d'entre eux étaient dus à une réaction fâcheuse à la thérapeutique, et enfin à rechercher leurs rapports avec les endocardites à hémoculture négative.

En effet, depuis 1945, les formes abactériémiques étaient devenues beaucoup plus fréquentes qu'auparavant. Déjà signalées par Libman, étudiées par Trias de Bez, elles furent de nouveau étudiées par Jimenez Diaz, Doumer, Löffler, Donzelot et Kaufman ; on chercha à les rattacher aux maladies où la réaction du système réticulo-endothélial est particulièrement importante et l'on remarqua qu'elles présentaient beaucoup plus d'accidents cérébraux que les formes à hémoculture positive.

En un mot on abandonnait la phase de descriptions anatomo-cliniques des accidents cérébraux pour les étudier dans l'évolution de la maladie en les y intégrant directement.

En quelque sorte on ne les considérait plus simplement comme des éventualités intéressantes, mais on cherchait à les expliquer par un processus général.

C'est ce qui explique pourquoi Boudin et Sabouraud font remarquer que depuis ces dernières années on rencontre peu d'observations descriptives. Elles sont comme nous l'avons sous-entendu plus haut, directement utilisées dans un cadre plus général.

MODALITÉS CLINIQUES

On rencontre, au cours de la maladie d'Osler, la plupart des manifestations cérébrales pathologiques. Mais lorsqu'il s'est agi pour nous de classer les manifestations neurologiques, nous n'avons pas envisagé de reprendre à titre descriptif un schéma d'une forme cérébrale-type de la maladie d'Osler comme on peut le lire dans la thèse de M^lle^ KUYPERS.

Car il semble, à la lecture des cent soixante-dix observations que nous avons réunies, que l'accident cérébral est dans tous les cas un accident de l'évolution de la maladie. En effet, dans tous les cas, les signes de l'endocardite restent au premier plan, même lorsque l'on ne peut déceler de signes d'auscultation cardiologique.

Le diagnostic de maladie d'Osler est un diagnostic difficile, mais lorsqu'il est établi on replace facilement l'accident neurologique dans l'évolution de la maladie, car, comme le dit JOUVE (1937) à propos des accidents viscéraux de l'endocardite maligne : « Pendant des semaines ou des mois, le sujet reprend une existence normale. Deux ou trois incidents viscéraux peuvent ainsi apparaître et s'effacer avant que le processus septicémique ne se confirme. Ce n'est que plus tard seulement qu'ils seront rattachés à leur véritable cause. »

Même dans le cas où la maladie d'Osler est révélée par une manifestation cérébrale, l'anamnèse, l'interrogatoire de la famille, un éventuel dossier de maladie préexistant, les remarques du médecin traitant replacent l'accident cérébral dans un cadre où l'on retrouve toujours les mêmes éléments (fatigue, pâleur, anorexie, manifestations cutanées, fébricule durant des mois, antécédents cardiopathiques...)

L'accident neurologique est un épisode de la maladie. Tout comme une gangrène ou une manifestation dermatologique ne

sont que des événements qui apparaissent dans l'histoire d'un diabète et non des formes cliniques du diabète. C'est pourquoi nous avons abandonné la description d'une « forme cérébrale » type de la maladie d'Osler.

Dans une première partie nous étudierons les aspects cliniques que revêtent ces manifestations cérébrales. Elles sont d'intensité clinique variable, mais ont toutes la même importance nosologique.

Nous les avons classées d'une façon un peu arbitraire, mais qui nous permettra de donner une image assez simple et précise de leurs modalités, en quatre grands groupes :

— les accidents méningés,
— les accidents cérébro-méningés,
— les accidents cérébraux proprement dits,
— les manifestations psychiques.

Et, dans une seconde partie, nous examinerons comment ces accidents se situent dans l'évolution de la maladie, quelle orientation ils peuvent donner à la destinée du malade.

Les observations (1) qui illustrent les chapitres qui vont suivre ont pour la plupart été puisées dans la littérature médicale. Nous les avons choisies parmi cent soixante-dix, en nous attachant surtout à la clinique : ceci explique pourquoi l'on trouvera des observations de 1898, de 1919 ou de 1936 où manquent certaines explorations biologiques modernes, à côté d'observations de 1956.

Nous présentons également quatre observations inédites. C'est un honneur pour nous que de les rapporter et nous tenons ici à en remercier le professeur BROUSTET et le professeur agrégé LAVIGNOLLE.

---

(1) Nous apportons les références de deux cent quarante observations. Soixante-dix d'entre elles ne donnant de renseignements que sur la nature clinique de l'accident cérébral n'ont pas été considérées dans l'établissement des tableaux statistiques.

NATURE DES MANIFESTATIONS CEREBRALES

Nous étudierons d'abord :

— les accidents méningés purs,

puis, successivement :

— les accidents cérébro-méningés,

— les accidents cérébraux (proprement dits),

et enfin :

— les manifestations d'ordre mental.

Ces quatre rubriques sont d'importance inégale, celle des accidents cérébraux proprement dits étant la plus vaste. A propos de chacune d'entre elles, nous mentionnerons la fréquence avec laquelle nous avons rencontré tel ou tel accident.

Les accidents méningés.

Les accidents méningés purs sont assez rares, en ce sens que si l'on rencontre assez souvent des participations méningées au cours de la maladie d'Osler, elles sont le plus souvent directement associées à des syndromes de déficience motrice, réalisant ce que l'on appelle l'accident cérébro-méningé.

Néanmoins, les réactions méningées pures sont connues depuis longtemps, depuis les descriptions qu'Osler lui-même en fit. Pour les admettre comme valables, il faut que ces accidents méningés soient consécutifs à la déclaration de l'endocardite ou bien entendu à une rétrospection diagnostique sûre.

Le syndrome méningé est caractéristique, variable naturellement selon la prédominance de tel ou tel de ses signes avec céphalée, vomissements, contractures et des modifications du liquide céphalo-rachidien qui est hypertendu, en général clair et aseptique avec leucocytose et parfois lymphocytose. Parfois il est au contraire septique.

Ce qui pose le problème de la pureté nosologique de ces accidents et porte à rechercher si la méningite est réellement un épiphénomène de la maladie d'Osler ou, au contraire, une affection seconde, indépendante, qui est venue d'elle-même handicaper davantage l'existence d'un malade déjà affaibli par son endocardite.

A titre d'exemple, nous rapportons une observation de CLERC publiée dans la thèse de KOFFAS.

OBSERVATION 1 (CLERC), résumée.

Il s'agit d'un homme de 28 ans qui entre à l'hôpital de la Pitié, envoyé par son médecin pour une affection cardiaque fébrile avec réaction méningée.

Les antécédents du malade révèlent un rhumatisme articulaire aigu à 19 ans et l'année suivante lors de son service militaire le malade est réformé pour insuffisance mitrale.

En janvier 1936 (le malade a alors 28 ans) cet homme présente de la fatigue, des courbatures, des palpitations : il maigrit et arrête son travail.

En décembre suivant un épisode fébrile avec douleurs musculaires, fatigue générale, malaise, anorexie, qui oblige le malade à s'aliter.

Trois semaines après apparaît un épisode méningé avec céphalée, vomissements, raideur de la nuque et signe de Kernig, qui disparaîtra en trois jours après une ponction lombaire. Mais la température persiste, oscillante, aux environs de 38° et à la phalange du pouce droit apparaît un petit nodule érythémateux, douloureux, qui durera quatre jours.

Le malade entre à l'hôpital le 28 décembre 1936.

L'examen révèle un syndrome méningé, une asthénie marquée, un fort amaigrissement, une fièvre à 40° et quelques douleurs à la région splénique et rénale gauche.

Les signes marquants d'une maladie d'Osler sont, en plus des signes cardiaques (souffle holosystolique rude à maximum au niveau de la pointe qui bat dans le cinquième espace en dedans de la ligne mamelonnaire, irradiant vers l'aisselle, frémissement systolique léger) probablement préexistants, la pâleur, la rate percutable et douloureuse au niveau des fausses côtes, le panaris d'Osler. Les hématuries ne sont pas

mentionnées mais la douleur lombaire est sans doute un indice de la participation rénale.

Le syndrome méningé est complet et le L.C.R. contient 0,22 g d'albumine et vingt et une cellules par millimètre cube.

L'hémoculture est positive, mais le germe non précisé.

La numération globulaire indique 4.070.000 hématies avec 75 % d'hémoglobine, et 9.600 leucocytes dont 85 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 5 % de grands mononucléaires, 7 % de moyens mononucléaires, 2 % de monocytes.

Le malade a quitté le service, sur sa demande, en avril 1937, avec une régression complète de son syndrome méningé. Entre temps la fièvre avait persisté à 38° avant de se calmer et, en janvier, en particulier, le malade avait présenté de nouveaux nodules érythémateux et fugaces, douloureux, et des arthralgies.

Les accidents méningés purs ne nous ont pas semblé les plus fréquents. Ils prennent l'aspect d'un syndrome méningé que l'on oppose aux accidents cérébro-méningés dont le substrat est habituellement l'hémorragie méningée.

Au total, sur deux cent quarante observations dont nous apportons les références, nous les avons relevés douze fois avant l'ère des antibiotiques et quatre fois depuis, seulement.

Les accidents cérébro-méningés.

Ils sont relativement fréquents. Mais leur fréquence nous a semblé un peu moindre dans les observations contemporaines que dans celles d'avant 1941. Cette remarque chronologique n'est pas inutile car, depuis l'apparition des antibiotiques, il semble que la maladie d'Osler ait peut-être changé d'aspect. Les formes à hémoculture négative sont devenues plus fréquentes, et les accidents neurologiques mineurs (aphasies, troubles ophtalmologiques, parésies) et transitoires semblent avoir augmenté de fréquence.

Ils frappent des malades de tout âge et il faut toujours s'attendre à les rencontrer : en pratique ils ont une prédilection pour l'adulte entre 30 et 50 ans.

La symptomatologie est variable car les signes de localisation cérébrale imposeront bientôt un aspect particulier au tableau clinique.

De plus, les signes de début peuvent égarer parfois le diagnostic (vomissements, céphalée...) car on ne songe pas toujours à mettre au premier plan la cardiopathie et la possibilité qu'elle a de se compliquer d'une maladie d'Osler. D'autant plus que souvent il n'y a pas de fièvre lorsque apparaît l'accident.

Si les signes méningés peuvent précéder de plusieurs jours l'apparition des signes de localisation, on trouve à la période d'état une association de :

— signes méningés,

— signes de localisation cérébrale,

— symptômes propres à la maladie d'Osler.

Habituellement, le liquide céphalo-rachidien est stérile au point de vue bactériologique, sa tension variable et il contient en général du sang, soit macroscopiquement, soit à l'examen microscopique.

Ces accidents ressortissent habituellement, soit d'une fissuration artérielle, les artères étant frappées par le processus infectieux, soit de la rupture d'un anévrysme mycotique. Ces hémorragies cérébro-méningées peuvent d'ailleurs s'enkyster et parfois même arriver à donner un aspect pseudo-tumoral.

Nous les avons rencontrées trente-cinq fois sur deux cent quarante observations, ce qui fixe leur fréquence brute aux environs de 14 % des accidents cérébraux.

Pour illustrer ces éventualités, nous avons choisi un cas de Laubry et Oury paru dans la *Semaine des Hôpitaux de Paris* en 1924 et rapporté par Koffas dans sa thèse sous le numéro 6.

OBSERVATION 2 (Laubry et Oury).

Le 12 juillet 1924, P..., de nationalité russe, âgé de 32 ans, est hospitalisé à l'hôpital Ambroise-Paré pour des troubles de l'état général avec fièvre assez élevée.

Bien portant jusqu'au 10 juin, le sujet avait interrompu alors son travail à la suite d'une fatigue croissante qui l'avait d'ailleurs obligé à s'aliter.

Depuis juin, fatigue et amaigrissement progressent et le 13 juillet, à l'examen, on est en présence d'un malade fatigué, au teint terreux et anémié. Température : 39°. Des troubles aphasiques retiennent l'attention.

Le syndrome méningé est net.

L'irritation pyramidale se traduit par l'extension du gros orteil droit, une légère hypotonicité du membre inférieur droit. Par contre, les membres supérieurs et le membre inférieur gauche ont conservé intégralement toutes leurs fonctions. Les réflexes cutanés sont intacts.

Pas de paralysie faciale, mais un léger strabisme divergent vers la gauche par paralysie du muscle droit interne gauche. Le malade corrige spontanément sa diplopie par l'occlusion de l'œil gauche.

Les troubles du langage possèdent les caractères d'une aphasie de Broca incomplète : le malade ne présente qu'une surdité verbale, partielle, de même que la perte des mouvements d'articulation des mots n'est, elle aussi, qu'incomplète. Le sujet raconte imparfaitement le début de sa maladie et son état de prostration ne permet pas à ce moment de rechercher plus longuement le bilan de son aphasie.

Le cœur, rapide (140), laisse entendre un rythme mitral typique et complet : frémissement cataire diastolique, dédoublement du deuxième bruit à la base, roulement diastolique, claquement de fermeture de la mitrale qui se continue par un souffle systolique.

Tension artérielle à 14/7 (Vaquez) ; la rate est hypertrophiée mais l'hémoculture est négative.

La ponction lombaire donne un liquide limpide, non hypertendu, avec 0,30 d'albumine mais lymphocytose énorme à 210 éléments. Le liquide, stérile, ne contient aucun germe.

L'autopsie révélera les lésions d'endocardite. Dans le cerveau on trouve deux foyers hémorragiques enkystés au niveau des espaces méningés arachnoïdiens. Le foyer le plus important étant situé à la face inférieure de l'hémisphère cérébelleux droit, au-dessous de la tente du cervelet. Pas de ramollissement.

Les accidents cérébraux.

Ce sont eux qui présentent naturellement la plus grande variété d'aspect.

D'abord en les considérant dans leur nature qui offre un grand choix (aphasies, épilepsies, hémiplégies, paralysies de nerfs crâniens...)

Et ensuite en les considérant selon leur intensité : ils vont de l'aphasie transitoire ou d'un simple épisode dysarthrique jusqu'à l'aphasie complète accompagnée ou non d'hémiplégie.

De plus, ces manifestations varient probablement proportionnellement à l'étendue des lésions cérébrales qui sont soit diffuses, soit extrêmement localisées.

Ces accidents cérébraux seront distingués des manifestations cérébro-méningées par la seule absence d'un syndrome méningé cliniquement décelable. Cela ne signifie pas que nous refusions la possibilité d'une réaction méningée : mais au point de vue clinique elle n'est pas importante. La teinte dominante, caractéristique du tableau, est apportée par le phénomène cérébral.

Nous pouvons classer ces accidents cérébraux en trois grandes catégories :

— les accidents convulsifs,
— les accidents paralytiques,
— les accidents sensoriels.

Nous reprenons ici une classification analogue à la classification des accidents cérébraux de JOUVE.

Les accidents oculaires seront traités à part. Certes, leur étude est classique au sein des manifestations neurologiques de la maladie d'Osler, mais leur existence est excessivement importante au point de vue pathogénique, en plus de leurs conséquences cliniques qui sont parfois particulièrement apparentes.

Les accidents convulsifs.

En règle générale ce sont des accidents typiquement de l'évolution et sans lendemain. On peut les rencontrer tout le long de la maladie et isolés dans le passé pathologique du malade ils facilitent beaucoup le diagnostic.

Ils revêtent rarement le masque de l'épilepsie généralisée mais plus souvent celui de l'épilepsie localisée. Leur trop faible fréquence ne permettant pas une évaluation précise de la prédominance de l'une ou l'autre forme. En général isolés et sans lendemain, ils peuvent par contre se répéter à des mois de distance. Ainsi FAYOLLE rapporte le cas d'un malade qui présente un accident convulsif qui, transitoire, guérit rapidement. Ce malade sera repris six mois après d'un nouvel épisode épileptoïde uniquement facial et un mois après une hémiplégie brutale entraînera la mort.

En 1936 MM. DUPERIÉ, GRÉ, DERVILLÉE et DUBARRY ont observé des crises bravais-jacksoniennes typiques chez un endocarditique, peu fébrile, qui présentait une atteinte infectieuse des petits vaisseaux sanguins et des capillaires avec purpura à topographie nerveuse superposée.

Enfin, l'accident convulsif peut n'être que la traduction première et apparente d'une lésion très étendue qui se révèle brutalement : c'est ce que nous verrons plus loin dans une observation de HINES et KESSLER où il traduit une hémorragie massive.

Mais au point de vue statistique, nous n'avons considéré comme accidents épileptoïdes que les accidents transitoires, isolés et non les accidents convulsifs dus à une inondation ventriculaire, à un énorme abcès cérébral ou à une urémie terminale.

C'est pourquoi, sur deux cent quarante observations, nous ne les avons rencontré que quatorze fois, dont cinq fois pour des observations d'avant 1940.

A titre d'exemple de ces accidents épileptoïdes transitoires et isolés, nous rapportons une observation inédite du professeur

Broustet, observation qui montre bien les problèmes que les endocardites peuvent poser au médecin praticien et qui contient des résultats d'examens biologiques particulièrement intéressants.

OBSERVATION 3 (professeur Broustet), *inédite.*

Mme Ignacia M..., âgée de 37 ans, entre dans le service du professeur Broustet le 21 janvier 1952 après deux épisodes grippaux consécutifs.

Elle était en bonne santé jusqu'en 1942 : alors étant enceinte il apparaît une dyspnée d'effort. En 1943, après un orage et une décharge électrique que la malade a ressentie dans le bras gauche, apparaît une crise de tachycardie intense, brutale, avec malaise, angoisse, dyspnée qui cède en une demi-heure avec des ventouses, mais au cours de laquelle la malade aurait expectoré des crachats rosés et mousseux. Enfin, en 1947, il apparaît progressivement des crises de tachycardie paroxystique.

L'examen montre une femme en bon état général, au teint coloré avec un cœur régulier mais à roulement diastolique, au premier bruit renforcé (claqué, non soufflé) et au second bruit dédoublé.

Dans la nuit du 27 au 28 janvier elle présente une embolie de son humérale gauche et les jours suivants la température monte à 38°. L'hémoculture est négative, mais le 3 février on trouve la malade arythmique. Traitée, elle quittera le service le 6 avril en bon état mais en se plaignant de vertiges.

Mais elle revient dans le service le 3 mai 1952. Elle était en excellent état mais essoufflée avec des crises de tachycardie. Dès qu'elle travaillait sa température montait à 38° ; le matin elle avait 37°.

De plus, à la mi-avril était apparue une atroce douleur lombaire avec irradiation vésicale (mais sans hématurie ni fièvre). Deux jours après, se trouvant mieux, la malade se lève. C'est alors qu'elle « tombe en syncope », mais une syncope avec émission spontanée d'urines et avec morsure de la langue, dont elle se relèvera avec le bras « glacé », douloureux, sans pouls. Son médecin la traite au tromexane.

L'examen va montrer les signes cardiaques précédents, mais une température à 40°. Le système nerveux est normal et les examens complémentaires nous offrent :

— Le 4 mai, anémie à 4.200.000 hématies et leucocytose à 24.400 (96 % de neutrophiles et 4 % de lymphocytes).

— Du 4 au 9 mai, cinq hémocultures sont négatives.

— Le 6 mai, la courbe d'électrophorèse montre une baisse des protides totaux à 58 g (dont 19,3 g d'albumine), un rapport albumine/globuline de 0,55 et une hyper-γ-globulinémie pathologique à 36 %.

— Le 16 mai la courbe d'électrophorèse s'est modifiée : les protides totaux sont remontés à 66,5 g dont 26 g d'albumines. Mais il y a une légère augmentation des α_2-globulines à 13,48 % et une baisse de la γ-globulinémie qui descend à 27,2 %. Le rapport albumine/globuline est remonté à 0,65.

La pénicilline est sans action. La malade évolue vers l'anurie, présente un collapsus le 26 mai dont elle guérit. Mais, ne s'améliorant pas, elle repart chez elle, emmenée par sa famille.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Les accidents paralytiques.

Nous avons rangé dans ce chapitre différentes manifestations de déficience motrice, auxquelles se combinent parfois des perturbations des sensibilités. Essentiellement, nous examinerons successivement :

— les hémiplégies et monoplégies,
— les aphasies,
— les atteintes des nerfs crâniens,
— les atteintes bulbaires,
— les phénomènes parétiques.

Ce sont toutes ces manifestations qui sont les accidents neurologiques les plus fréquemment rencontrés dans la maladie d'Osler.

I. — Les monoplégies.

Nous n'en avons rencontré qu'un seul cas, publié par Verdier dans sa thèse (cas n° 16) : la baisse de l'état général, une température à 38°, du subictère, une grosse rate, les signes car-

diaques et une monoplégie brachiale ont révélé une endocardite d'Osler à *bacille de Friedländer*. Et un second cas publié par Terrasse et Fougoux où l'accident survient en cours de traitement.

II. — Les hémiplégies.

Ce sont des complications fréquemment rencontrées : très spectaculaires, elles sont facilement mentionnées. Hémiplégies droite ou gauche, qui régressent parfaitement ou laissent des séquelles sérieuses.

Avant 1940 elles formaient les accidents les plus courants. Mais si depuis les antibiotiques les manifestations que l'on interprète comme « spasmodiques » ont peut-être augmenté de fréquence, l'hémiplégie continue à rester prédominante, cela sans préjuger de sa cause anatomo-pathologique.

En ne considérant que les cas où l'hémiplégie apparaît isolée ou est le symptôme prédominant (ce qui écarte grossièrement les accidents cérébro-méningés) nous l'avons retrouvée quarante-six fois avant 1940 et quatre-vingt-huit fois depuis l'apparition des antibiotiques.

A titre d'exemple nous rapportons cette observation de Katz et Elek (cas n° 3 de ces auteurs).

OBSERVATION 4 (Katz et Elek).

Une femme de 25 ans est admise le 7 août 1941 au Michaël Reese Hospital pour hémiplégie droite, sans perte de conscience, apparue brutalement pendant un repas la veille de l'admission.

Deux semaines auparavant, elle eut des épisodes transitoires de perte de la parole avec rétraction du coin gauche de la bouche ; pendant ces épisodes elle s'était sentie endormie, comme assommée. Depuis quelque temps elle se sentait fiévreuse et fatiguée, courbaturée et, depuis juin 1941, des « taches rouges » apparaissaient aux extrémités de ses doigts ; depuis juin elle a maigri de 11 kilos.

A l'âge de 9 ans elle a présenté une chorée et depuis eut sa « maladie cardio-rhumatismale ». En 1940 elle accoucha d'un enfant sain et est opérée de l'appendicite.

L'examen montre une femme émaciée, anémiée, paraissant très malade. Fièvre à 39°, souffle systolique et thrill apical présystolique faisant porter le diagnostic d'insuffisance mitrale avec rétrécissement. Rate palpable, hémoculture positive révélant le *streptocoque viridans.*

Par la suite traitée aux sulfamides et à l'héparine, elle présentera une nouvelle hémiplégie, avec désorientation, le 1er décembre. Or, l'héparine a été arrêtée le 17 septembre. Elle mourra le 30 décembre. L'autopsie révélera une endocardite et des « embolus cérébraux ».

Ainsi les deux hémiplégies graves de cette malade ont été précédées par des équivalents mineurs quelques semaines auparavant. Il semble que l'importance de ces « équivalents mineurs » soit considérable au point de vue de l'appréciation de l'évolutivité du processus, ainsi que nous le verrons dans le dernier chapitre de ce travail. Ils indiquent que l'affection est susceptible d'avoir une durée insolite. C'est pourquoi nous voulons rapporter un deuxième exemple d'hémiplégie qui démontre bien cet aspect d'accident banalement d'évolution des manifestations neurologiques.

OBSERVATION 5 (professeur Broustet), *inédite.*

M. Paul F..., âgé de 43 ans en 1953 et qui mourra en 1953 (le 10 février) dans l'insuffisance cardio-rénale, présente les antécédents suivants qui constituent l'histoire de sa maladie.

Etant officier, à l'occasion d'un épisode de fatigue, alors qu'il était en guerre, on lui aurait trouvé en 1944 un souffle systolique. Il continue à mener une vie normale mais une dyspnée d'effort apparaît et en décembre 1945 on porte le diagnostic de rhumatisme cardiaque que l'on traite au salicylate.

En 1946, trois jours après un examen clinique de contrôle, le malade présente brutalement une paralysie de son hémiface droite et de la moitié gauche de son corps, paralysie qui disparaîtra rapidement mais laissera une diminution des sensibilités thermiques au membre inférieur gauche.

En 1947 apparaissent des phénomènes douloureux des membres inférieurs à la marche, puis de décubitus qui clouent cependant le malade au lit.

Le 29 décembre il est hospitalisé à l'hôpital Saint-André dans le service du professeur DUPERIÉ. L'hémoculture est négative, la vitesse de sédimentation à 52. Il y recevra 200.000.000 d'unités de pénicilline, du priscol et des infiltrations du sympathique à la novocaïne. On fera une sympathectomie bilatérale qui va permettre une amélioration de la maladie pendant quatre ans.

Mais, en 1952, les signes cardiaques reprennent le dessus et lorsque le malade entrera dans le service de cardiologie le 15 janvier 1953, on sera en présence d'un homme en mauvais état dont l'auscultation, difficile, montrera un rythme cardiaque rapide avec souffle systolique, dédoublement du premier bruit ; un gros foie, des œdèmes, de l'ascite, l'oligurie et la température, ainsi qu'une diminution de la sensibilité à gauche, complètent le tableau que présente cet homme qui mourra quelques semaines plus tard.

En résumé, il s'agit d'un rhumatisme cardiaque sans arthralgies, non traité au début et le traitement trop tardif n'a pas empêché une maladie d'Osler dont l'évolution a présenté des phénomènes artériels marqués (paralysies, puis artérites) et une terminaison en insuffisance cardiaque.

III. — LES APHASIES.

Ce sont des manifestations fréquentes. En général il s'agit d'un syndrome aphasique accompagnant une hémiplégie droite, analogue à ce que l'on rencontre lors du ramollissement cérébral. Mais assez souvent on rencontre des aphasies transitoires tout au long de l'évolution.

Nous rapportons plus loin une observation de BOUDIN et SABOURAUD qui nous servira d'exemple pour les accidents révélateurs de l'endocardite : la description du syndrome neurologique y est très complète.

Mais, pour l'instant, nous ne ferons que consigner la célèbre observation de HEUBNER (1864).

OBSERVATION 6 (HEUBNER).

Homme de 46 ans. Depuis l'âge de 41 ans existent des lésions cardiaques. Depuis septembre 1862 se manifeste par périodes une aphasie.

Depuis octobre une fièvre qui dure avec douleurs rhumatismales et frissons erratiques.

Le malade meurt en janvier 1863 d'une péritonite consécutive à la rupture d'un infarctus suppuré de la rate.

L'autopsie explique la mort et révèle l'endocardite.

Au point de vue statistique, nous n'avons pas considéré les aphasies accompagnant l'hémiplégie droite. Nous avons rencontré vingt-huit fois des aphasies isolées, ce qui représente 11 % des observations.

IV. — Les atteintes des nerfs craniens.

Elles se manifestent tantôt isolées, ce qui est relativement rare, tantôt associées à un syndrome cérébral plus important. Quant aux lésions, elles portent tantôt sur le trajet du nerf, tantôt sur son noyau d'origine.

Les lésions isolées d'un nerf se rencontrent surtout sur le facial et le nerf optique. Et il n'y a guère que le nerf optique qui semble présenter des lésions sur son trajet.

Dans le cas du nerf optique, ce sont des lésions graves, à type de névrite parfois suivie d'atrophie entraînant une altération profonde de la vision, ainsi que Falconer l'a observé. Ce sont des neuro-rétinites le plus souvent avec œdème et rougeur de la papille.

Dans le cas du facial on ne rencontre guère que des paralysies d'origine centrale, supra-nucléaires et qui, dans la majorité des cas, sont des paralysies transitoires bien qu'elles puissent d'ailleurs récidiver.

Ainsi Verdier rapporte dans sa thèse l'histoire d'un malade (cas n° 15) qui mourra d'insuffisance cardio-rénale en 1950 : la rechute de l'endocardite a été marquée par une paralysie faciale droite transitoire. Avec la pénicilline les choses s'améliorent : mais, dans le courant de l'année 1947, se succéderont une hémi-anesthésie droite, des arthralgies fugaces, des lésions du fond d'œil, un œdème léger de la papille droite qui régres-

sera vite et une nouvelle paralysie faciale droite, le tout malgré le traitement antibiotique.

Toutes les autres manifestations paralytiques de nerfs crâniens sont associées à d'autres symptômes répondant ainsi à de grandes lésions cérébrales.

Signalons ainsi une paralysie du nerf pathétique par ramollissement de la calotte protubérantielle : GIRARD et BONAMOUR qui l'ont publiée en 1952, précisent d'ailleurs n'en connaître que trente-cinq cas (dans la littérature), dont trois étaient survenus lors d'endocardites malignes.

Au point de vue statistique, nous n'avons rencontré que six paralysies faciales, quatre névrites optiques et six observations justiciables de lésions isolées des noyaux d'origine, ce qui fait 5 % des accidents que nous avons rencontrés.

V. — ATTEINTES BULBAIRES.

Il s'agit d'un accident rare des endocardites. Nous n'en avons rencontré qu'un seul cas. Il s'agit d'un cas publié par MM. BRULÉ, HILLEMAND, MALLARMÉ et TREILLES, en 1934, à la Société médicale des hôpitaux de Paris et ainsi défini : « Paralysie unilatérale du voile du palais, du pharynx, du larynx avec syndrome de Claude Bernard-Horner par foyer septique bulbaire au cours d'une endocardite maligne subaiguë. »

OBSERVATION 7 (BRULE, HILLEMAND...), *résumée*.

S..., 22 ans, entre dans le service pour troubles de la déglutition et de la parole apparus brusquement au cours d'un état fébrile durant près de trois mois mais lui permettant une certaine activité. Brusquement elle a été prise d'un vertige avec chute et perte de connaissance. Depuis sa voix est devenue nasonnée et la déglutition difficile.

Examinée le 14 décembre, la malade se présente comme une femme maigre, pâle, avec une température à 40°. Double souffle aortique, pouls à 140, tension maxima à 14 et minima basse. On palpe la rate hypertrophiée.

L'hémoculture sera positive en trois jours : *streptocoque viridans*.

L'examen neurologique révèle des troubles oculo-pupillaires du côté gauche avec énophtalmie légère, myosis et rétrécissement de la fente palpébrale. Il existe une paralysie vélopalatine et pharyngée à gauche. La voix est faible et nasonnée, la déglutition impossible pour les liquides qui refluent par les narines.

Il y a hémi-paralysie gauche du voile, du pharynx et du larynx (dont les cordes sont en position paramédiane).

L'hémivoile gauche a perdu sa sensibilité et le réflexe nauséeux est aboli. La force musculaire est normale. Ni troubles de l'ouïe ni de la sensibilité ; pas de signes cérébelleux.

L'état s'aggrave : des crises de dyspnée apparaissent et la malade succombe à une syncope cinq jours après son entrée à l'hôpital.

L'autopsie révèle une endocardite plastique ancienne avec végétations sur la sigmoïde gauche.

Le cerveau n'a aucune anomalie, mais une section transversale au niveau de l'union du tiers supérieur avec le tiers moyen du bulbe montre l'existence d'un petit foyer miliaire d'apparence névrotique siégeant dans la région rétro-olivaire gauche.

Il y a une lésion de nécrose toxi-infectieuse limitée, superposable à un ramollissement de l'artère de la fossette latérale du bulbe. Dans ce foyer de démyélinisation nécrotique on remarque cinq abcès miliaires, dont un, le plus volumineux, occupe une circonvolution de la lame dorsale du bulbe. On note une démyélinisation non systématisée dans le faisceau latéral du bulbe.

De plus, des coupes montrent une méningo-bulbite, voire une pie-mérite spinale se traduisant par la présence de collerettes lympho-plasmocytaires périvasculaires, par une légère infiltration lymphocytaire des méninges. On note dans le bulbe de petits manchons périvasculaires dans les deux olives et au voisinage du noyau du grand hypoglosse droit, et de petits nodules névrogliques.

La lésion principale est constituée d'une zone nécrosée entourée d'un tissu de réaction névroglique polymorphe. Et dans les nodules miliaires formés d'éléments polymorphes polynucléaires ou lymphoplasmocytaires ou bien uniquement névrogliques, on trouve des amas de streptocoques.

Cette observation célèbre et vieille de vingt ans a le double mérite de présenter une localisation lésionnelle intéressante et

de montrer le substrat vasculaire des lésions cérébrales de l'endocardite type Osler.

Avec l'observation de MM. DAMADE et LAVIGNOLLE, qui laisse supposer en l'absence d'un examen histologique plus poussé peut-être une lésion bulbaire, c'est le seul cas de ce genre que nous ayons rencontré.

VI. — LES PHÉNOMÈNES PARÉTIQUES.

Assez fréquents, ce sont des accidents transitoires et du cours de l'évolution. Retrouvés dans les antécédents immédiats du malade ce sont d'excellents signes de présomption pour le diagnostic.

Ils témoignent bien de cette impression d'atteintes fugaces et multiples qui se dégage de l'examen de l'évolution d'une maladie d'Osler.

Les phénomènes parétiques en général peuvent être isolés et fugaces tout comme ils peuvent annoncer l'installation d'un syndrome cérébral plus grave.

A ce sujet nous rapportons une observation datant de 1927.

OBSERVATION 8 (KIMMELSTIEL), *résumée* (cas n° 9).

Un malade âgé de 7 ans, atteint d'endocardite lente, rentre à la clinique le 2 août 1926. L'hémoculture montre la présence d'un streptocoque viridans. Au bout de quatre mois environ, une hémiparésie droite et de violents maux de tête apparaissent. Une semaine plus tard la torpeur est totale.

Quinze jours après, l'hémiparésie est en régression, mais l'état général s'aggrave de plus en plus. A la fin s'installe un état d'agitation et d'inquiétude : le malade crie sans arrêt et meurt le 28 février 1927.

Mais, souvent, des phénomènes parétiques, surtout s'ils sont discrets et transitoires ne sont pas notés dans les observations, les auteurs ne rapportant surtout que les accidents graves. C'est pourquoi nous ne les avons guère rencontrés que vingt-trois fois.

Les manifestations sensorielles.

Ce paragraphe comprendra des accidents disparates, extrêmement variés et fugaces qui ne font en général qu'apparaître dans l'évolution pour disparaître peu après.

Ce sont des sensations de vertige, très rarement des troubles de l'audition à type d'hypoacousie (comme dans l'observation du professeur agrégé LAVIGNOLLE) et surtout des troubles visuels.

Dans ces troubles visuels on rencontre en pratique les diplopies, plus rarement des amauroses transitoires.

Amauroses transitoires qui précèdent au sein d'un tableau infectieux caractéristique, l'hospitalisation d'un homme de 37 ans qui mourra d'insuffisance cardiaque et dont JOUVE nous expose l'observation (cas n° 3).

On peut assimiler à ces observations le cas n° 7 de DAWSON et HUNTER où l'on voit une jeune fille de 17 ans traitée pour endocardite se plaindre de « brouillards devant les yeux » et dont l'examen révélera des hémorragies maculaires. Certes, on remarquera qu'alors son temps de coagulation avait été porté à 115 minutes par l'héparine associée à haute dose à la pénicilline : mais l'héparine suffit-elle en l'absence de lésions vasculaires préexistantes à provoquer des hémorragies ?

Avant de rapporter une observation inédite du professeur BROUSTET qui nous servira à illustrer la possibilité des diplopies, nous dirons que ces accidents sensoriels nous ont paru peu fréquents. Nous n'avons rencontré qu'une diplopie, deux fois des sensations de vertiges, une amaurose transitoire et deux cas où le malade se plaignait de « brouillards devant les yeux ».

Ce qui fait 3 % des observations que nous connaissons.

OBSERVATION 9 (professeur BROUSTET), *inédite*.

M. François B..., âgé de 49 ans, présente en mars 1955 après l'extraction d'une dent cariée, une adénopathie, de la fièvre, des douleurs lombaires (sans hématuries) que l'on traite à l'érythromycine.

Le 8 juin, alors que tout était rentré dans l'ordre, violente douleur lombaire : la température monte à 39°5 et à dater de ce moment M. B... restera subfébrile à 37°5.

En août apparaît un épisode intestinal fébrile. Craignant une typhoïde on fait une hémoculture qui est négative. Mais à partir de ce moment vont apparaître aux doigts des nodosités à douleur pulsatile, non suppurantes et cédant spontanément en quatre jours. Le malade est fatigué, sans appétit, a des douleurs erratiques et présente un épisode transitoire de diplopie.

Il entre à l'hôpital le 26 octobre 1955.

L'examen montre un souffle de base irradiant vers les gros vaisseaux, un souffle systolique de pointe. La rate est percutable, les doigts hippocratiques, le foie normal.

On apprend que dans les antécédents il y a un souffle mitral apparu dès la naissance, la scarlatine à 14 ans et après un épisode infectieux une poussée d'endocardite à 17 ans.

Hémo et médullocultures sont négatives. Il y a une anémie modérée avec faible leucocytose mais contenant 20 % de monocytes et quelques monocytes d'origine endothéliale (cellules endothélioïdes de desquamation).

Le 31 octobre les protides totaux sont à 63,5 g avec 47,25 % d'albumines et une hyper-γ-globulinémie à 24,1 % entraînant un rapport albumine/globuline de 0,89.

Le 18 novembre, l'électrophorèse indique un rapport A/G = 0,84 avec chute des protides totaux à 60 g dont 45,95 % d'albumines et une γ-globulinémie à 26,2 %.

Le malade traité à la rovamycine quitte le service en décembre.

Les accidents oculaires de la maladie d'Osler.

Ils sont très fréquents, bien que les examens systématiques des fonds d'œil ne soient pas toujours faits en présence des endocardites. Alors que l'examen du fond d'œil révèle très souvent des lésions qui permettent de préjuger de l'état du système vasculaire.

Les lésions oculaires dans l'endocardite maligne sont connues depuis très longtemps. Osler avait déjà indiqué la possi-

bilité d'embolies de l'artère centrale de la rétine, éventualité que nous avons retrouvée dans une observation de Paunesco et David.

Les hémorragies rétiniennes se rencontrent dans l'évolution de la maladie et peuvent disparaître sans laisser de traces, mais récidiver lors d'une nouvelle poussée (Litten, Falconer). Elles ont une grosse importance pathogénique et témoignent bien d'une atteinte profonde du système artériel.

On a signalé des stases papillaires en dehors de toute formation tumorale, des névrites optiques initialement décrites par Falconer.

Ebstein rapporte l'histoire d'un jeune homme de 18 ans atteint d'un syndrome méningé lors d'une endocardite et chez lequel l'examen ophtalmologique révéla une double neuro-rétinite avec, du côté temporal gauche, une tache grise cerclée de rouge de la grandeur d'une demi-papille, avec hémorragies rétiniennes.

Falconer rapporte une atrophie après névrite optique (constatée) d'un garçon de 15 ans mort d'endocardite. Et Michel relate une observation où l'autopsie montre des abcès miliaires dans le nerf optique.

En définitive, les manifestations oculaires répondent surtout aux hémorragies rétiniennes, aux œdèmes papillaires, aux névrites optiques, aux thromboses de l'artère centrale de la rétine.

Nous avons rencontré neuf cas isolés (soit 3,5 %).

Mais bien que ce pourcentage soit dérisoire, nous sommes persuadés que si les examens de fond d'œil étaient faits systématiquement, ce pourcentage monterait énormément. Il arriverait peut-être à 70 %, et serait comparable à la fréquence des manifestations artérielles périphériques telle que la fixent Plavsic et Djorjevic.

De plus, l'examen du fond d'œil aurait le mérite d'avertir de la possibilité d'une complication cérébrale imminente.

Enfin nous allons rapporter une observation de Dawson et

HUNTER qui nous montre le développement d'une irido-cyclite avec endophtalmie au milieu d'un contexte clinique particulièrement intéressant.

OBSERVATION 10 (DAWSON et HUNTER), *résumée.*

H. H..., jeune femme de 27 ans, connue pour avoir eu une « endocardite » à 10 ans, entre au Presbyterian Hospital le 17 octobre 1942 avec une histoire de perte de poids, d'asthénie, de fébricule et de palpitations depuis deux mois.

Trois mois avant, quelques dents avaient été arrachées et un mois plus tard les extrémités de plusieurs doigts deviennent douloureuses.

L'examen montre des pétéchies dans la bouche, un cœur modérément dilaté avec souffles mitral systolique et aortique diastolique et une rate palpable.

Trois hémocultures sont positives à un *streptocoque viridans* du groupe F de Lancefield.

Le 23 octobre on commence la pénicilline. L'hémoculture se négativera mais la fièvre reste élevée et le 3 novembre se produit une embolie de la fémorale droite. La pénicilline qui avait été arrêtée le 30 octobre est reprise du 5 au 10 novembre. Le 10 novembre l'hémoculture est encore positive.

On reprend la pénicilline le 17 pendant six jours : trois hémocultures seront négatives. Mais la température persistant, on redonne de la pénicilline du 7 au 12 décembre par voie veineuse. Ce qui n'empêche pas la température de monter, les pétéchies d'apparaître au bout des doigts bien que l'hémoculture fût négativée.

Au total la malade a reçu 1.420.000 unités de pénicilline. Mais, le 23 décembre apparaît une masse inflammatoire pelvienne, guérie par la sulfadiazine : la malade rentre chez elle.

Le 5 février 1943 la malade est réadmise à cause du retour de cette masse. Une laparotomie exploratrice découvre un kyste ovarien infecté qu'on marsupialise : mais les cultures de fragments infectés du kyste vont montrer ce même streptocoque qu'avait relevé l'hémoculture.

Pendant les suites opératoires la malade développe une irido-cyclite avec endophtalmie aiguë qui entraînera la perte complète de la vision de l'œil gauche.

19 hémocultures sont négatives et le 6 avril on fait une chirurgie pelvienne « radicale » avec de la pénicilline à titre prophylactique. Excellente convalescence : la malade sort le 30 avril.

Depuis tout va bien : les hémocultures sont négatives, la malade a repris 11,400 kilos, est forte, en bonne santé et a repris ses activités.

Les manifestations psychiques.

Elles furent décrites pour la première fois par DEBRÉ en 1917 et ont toujours été considérées depuis comme des manifestations assez rares. Certes, elles sont bien moins fréquentes que les manifestations paralytiques, mais nous les avons néanmoins rencontrées dix-huit fois.

Ces dix-huit observations comprenant treize cas antérieurs à 1940 (dont trois endocardites à hémoculture négative) ; les cinq cas datant de ces dernières années sont tous, sauf un, à hémoculture négative.

Ce qui fait 9 % des observations que nous connaissons.

On peut s'attendre à rencontrer deux types principaux de manifestations psychiques :

— Des confusions mentales qui se situent tout au long de l'évolution de la maladie, soit isolées, soit accompagnées d'autres manifestations neurologiques ou psychiatriques. Lorsqu'elles prennent la chronologie d'un accident révélateur, elles peuvent poser des problèmes très difficiles de diagnostic.

— Des états de démence complète qui sont, en général, terminaux par rapport à l'évolution de l'endocardite et qui voient mourir le malade dans des troubles démentiels profonds où toute vie intellectuelle et affective a disparu, et que l'expression de « gâtisme » résume bien.

Ces deux types d'accidents semblent pouvoir survenir indépendamment d'une tendance caractérielle inhérente au malade : en effet, les phénomènes à type mélancolique avec idée de suicide par exemple, peuvent apparaître chez un malade pré-

disposé que son passé pathologique et l'affection nouvelle inquiètent à juste raison.

Les observations les plus pures sont celles où les symptômes psychiques prédominent, constituent les premiers signes cérébraux dominant le tableau et amenant à poser le diagnostic d'endocardite comme le montre l'observation suivante, publiée dans le *Journal of mental science* (1935, n° 81).

OBSERVATION 11 (SHAW et LAND), *résumé*.

Une jeune veuve de 28 ans entre à Grayhinwel Hospital comme « malade volontaire ». Depuis l'âge de 25 ans, elle paraissait instable, émotive et s'était mis à boire. A 26 ans et demi, rhumatisme avec endocardite.

Aux dires des parents la maladie actuelle a débuté six semaines avant l'hospitalisation : ils avaient cru à une poussée de grippe jointe à des ennuis domestiques. Mais la malade devint faible, triste, assoupie, se plaignant continuellement de céphalée : de plus amaigrissement, insomnie et constipation.

Lors de l'admission la peau a une teinte « café au lait », la fièvre est à 39, le pouls à 92. La malade semblait intoxiquée et déshydratée. Une rash purpurique diffus s'étend sur le tronc et les membres avec prédominance aux avant-bras.

Elle tousse (ronchus à gauche), foie et rate ne sont pas palpables, il y a de l'albumine dans les urines et un souffle systolique à la pointe du cœur.

De plus, il existe une certaine asymétrie faciale : le côté gauche du visage est parétique et surtout à droite il y a de temps en temps des spasmes irréguliers des orbiculaires des paupières.

La force musculaire des bras et des jambes est diminuée, les réflexes tendineux affaiblis. Analgésie des portions distales des membres.

Mais au point de vue mental la malade est absente, triste, dans un état de confusion que dénotent ses gestes et sa conversation. Le psychisme était diminué et la malade, pendant l'évolution, se montrait en général euphorique et d'un tempérament instable et émotif.

On porte le diagnostic d'endocardite septique.

La semaine suivante, l'état général est stationnaire (asthénie marquée, fièvre, incontinence d'urine et rashs purpuriques par poussées). Par moment elle se plaignait de céphalées. La confusion était variable : tantôt demi-stuporeuse, tantôt remuante, bavarde et émotive.

Onze jours après l'admission, état semi-comateux, avec spasmes des muscles faciaux à droite, parésies musculaires, diminution des réflexes tendineux et signe de Babinski bilatéral.

Le même jour elle reprend connaissance et se trouve alors dans un état d'euphorie. Le lendemain il semblait y avoir une légère amélioration : mais dans la soirée elle se plaignit d'une forte douleur occipitale, eut des nausées et mourut dans le coma.

Dans cette observation, ce sont les troubles psychiques qui prédominent en un état confusionnel avec alternatives d'excitation et d'abattement.

Ces accidents confusionnels sont surtout du cours de l'évolution et parfois précèdent immédiatement l'apparition d'un syndrome de déficit moteur. C'est le cas d'une observation de LEMIERRE et AUGER, rapportée par KOFFAS dans sa thèse (cas n° 30) où le malade sort d'un état de torpeur avec une aphasie qui s'améliorera mais laissera de gros troubles de la mémoire portant sur les faits anciens et l'orientation dans le temps.

Dans une observation de WARD et MEANOCK (cas 295) la confusion mentale avec difficultés de la parole, au sein du tableau infectieux typique, précédera de vingt-quatre heures l'apparition de l'hémiplégie droite avec aphasie.

Les accidents les plus intéressants sont ceux qui amènent à poser le diagnostic d'endocardite. Ainsi, dans sa thèse, M^lle^ KUYPERS rapporte une observation de WINCKELMAN et ECKEL, où confusion mentale et hallucinations visuelles précédèrent le développement des signes d'endocardite.

KOFFAS rapporte également dans sa thèse une observation de STRAUSS (cas n° 31) où l'on voit une femme qui, depuis cinq ans, présentait des crises épileptiques, depuis un an une maladie de Raynaud, depuis six mois une gangrène des orteils, et depuis quatre ans des troubles de l'affectivité et de l'intelligence, et

finit par être hospitalisée pour syndrome paralytique. L'autopsie révéla l'endocardite, fit abandonner l'hypothèse d'une syphilis cérébrale et montra des ramollissements multiples du cortex.

Mais il est bien certain que l'observation la plus curieuse est sans doute celle de SCHOTTKY qui nous montre un syndrome psychique, étiqueté schizophrénie, obligeant à interner une jeune fille de 20 ans, cardiopathe.

Quand la mort survint, on trouva les lésions de l'endocardite ancienne et surtout des lésions cérébrales étendues et diffuses consistant en plaques de démyélinisation cortico-sous-corticales présentant une disposition périvasculaire nette qui montraient histologiquement de grosses lésions vasculaires (in *Revue Neurologique*, 1943, p. 279).

Les accidents psychiques terminaux qui pourraient paraître banaux au terme d'une affection longue et qui épuise l'organisme, sont paradoxalement assez rares.

JOUVE rapporte le cas d'un malade qui mourut dans des troubles mentaux, dans un délire terminal (cas n° 10), et VERDIER cite une observation (cas n° 27) où les troubles du caractère à type d'excitation précéderont immédiatement la mort.

Même ces phénomènes psychiques puisent leur origine dans l'infection. Car dans sa thèse, VERDIER expose une autre observation (cas n° 14) d'endocardite à hémoculture négative où, parallèlement aux signes de l'endocardite, apparaissent des troubles de l'humeur, une agitation, des tentatives de suicide, troubles psychiques qui vont disparaître totalement sous l'action du traitement antibiotique.

DATE D'APPARITION DES ACCIDENTS

A la lecture des observations précédentes, on s'aperçoit que la manifestation cérébrale survient à différents stades apparents de la maladie. Une endocardite subaiguë ne débute pas ou ne se termine pas par une hémiplégie : au contraire, une hémiplégie survient, à un instant d'une évolution pathologique,

qui fait porter le diagnostic devant un état pathologique mal étiqueté ou tue le malade au cours de l'évolution de sa maladie.

En quelque sorte, l'accident cérébral est dans tous les cas un accident de l'évolution de la maladie, et le tout est que le diagnostic soit établi.

Si le diagnostic d'endocardite n'a pas été fait et n'est suggéré que par la survenue de l'accident cérébral, on a affaire à un *accident révélateur.*

Si le diagnostic de la maladie est déjà porté, on peut s'attendre à l'arrivée d'une manifestation cérébrale. On se trouve alors devant un *accident en cours d'évolution.*

Le fait de porter le diagnostic implique, depuis 1941, la mise en œuvre d'un traitement actif. Or, la thérapeutique antibiotique n'empêche pas l'apparition des accidents cérébraux. C'est en ce cas qu'on a affaire aux *accidents malgré le traitement.*

Enfin, dans des publications récentes (Djorjevic, Thivolet) on rencontre des accidents cérébraux que l'autopsie rattache à la maladie d'Osler, et qui sont bien postérieurs à la guérison. survenant plusieurs mois après elle.

Ce sont les *accidents malgré la guérison.*

Ce sont les quatre modalités générales d'apparition des manifestations cérébrales.

Pour ces quatre modalités, deux cas pourront se présenter selon que l'accident guérit bien (avec ou sans séquelles), ou selon qu'il tue le malade.

C'est cette constatation qui nous a fait rejeter l'ancienne conception de « l'accident apoplectique terminal » qui n'a pas lieu d'être isolée puisqu'il s'agit simplement de l'arrêt brutal de l'évolution à l'occasion d'un phénomène intercurrent.

L'accident révélateur.

Il pose, la plupart du temps, des problèmes de diagnostic assez délicats car il peut revêtir un des multiples aspects que

nous avons décrit plus haut. D'autant plus qu'il arrive que les signes cardiologiques d'auscultation soient parfois très difficiles à évaluer, sinon inexistants, et c'est alors le problème des accidents cérébraux oslériens sans signes d'auscultation cardiaque. De tels cas existent, sont connus depuis très longtemps, et l'observation du professeur agrégé LAVIGNOLLE peut se rattacher à eux, comme nous le verrons plus loin.

Dans le cas le plus facile, on pose le diagnostic devant les signes cardiaques associés aux signes généraux en se rappelant l'opinion de GALLAVARDIN pour lequel l'association de signes cardiaques, de fièvre et de signes neurologiques devait automatiquement faire envisager la maladie d'Osler.

Dans le « cas difficile » le diagnostic se confirmera à la longue par la mise en œuvre des moyens biologiques, l'apparition d'autres signes périphériques et l'apparition de signes cardiaques.

Mais, de toute façon, c'est l'accident neurologique, aboutissant d'une maladie qui couvait depuis quelque temps, qui va faire poser le diagnostic. A titre d'exemple, nous rapportons une observation de BOUDIN et SABOURAUD. datant de 1950.

OBSERVATION 12 (BOUDIN et SABOURAUD), *résumée.*

Le 16 juin 1949, une jeune femme de 35 ans entre à la Salpêtrière pour hémiplégie droite avec aphasie.

Sa mère raconte que quinze jours auparavant, après une poussée infectieuse banale, une sinusite apparaît qui fut méchée : les signes infectieux étaient discrets mais il y avait des courbatures et une douleur dans le membre inférieur droit, appelée « sciatique ».

Au premier lever, le 13 juin, un frisson généralisé pendant quinze minutes, au cours duquel la température monte à 40°. Deux heures après elle est redescendue à 37°. Le frisson se répétera plusieurs fois par la suite et dans la nuit du 14 au 15, après un grand frisson, la malade perd l'usage de la parole. Son côté droit est paralysé.

Dans les antécédents on retrouve une maladie de Bouillaud à 10 ans qui a laissé une lésion valvulaire.

L'examen va montrer :

— Un syndrome neurologique avec paralysie faciale centrale à droite, un déficit moteur à droite (diminution des réflexes tendineux, signe de Babinski). La malade semble parfois s'éveiller, répond par des signes de tête aux questions posées, exécute même quelques ordres simples, mais persévère dans le même geste dès le troisième ordre.

De plus, il y a un syndrome méningé avec céphalée qui semble vive, raideur de la nuque et ébauche d'un signe de Kernig. La ponction lombaire montre une albuminorachie normale, des polynucléaires et des lymphocytes et d'innombrables cellules très altérées.

— Des signes généraux : pâleur, prostration, pas de rate (il y a eu splénectomie jadis pour rupture traumatique) mais une certaine hépatomégalie et une fièvre à 38°.

— Un syndrome cardiologique d'un rétrécissement mitral bien compensé avec frémissement diastolique discret, éclat du premier bruit à la pointe, dédoublement du deuxième bruit dans la région mésocardiaque, souffle systolique de pointe irradiant vers l'aisselle.

Pouls à 100, tension artérielle à 10/6.

On pratique une hémoculture qui, en trois jours, donnera du *streptocoque ;* on examine le culot urinaire qui montre des hématies nombreuses et la numération formule montre une anémie à 3.350.000 hématies avec leucocytose à 44.000.

On commence aussitôt le traitement. La fièvre, irrégulière, va de 40°4 à 39° et on fait 1 million de pénicilline par jour que l'on portera à 5 millions le 21 juin.

L'évolution va se faire vers l'amélioration dont nous allons noter les étapes :

Le 18 juin, amélioration du syndrome neurologique. La malade peut dire « oui » et « non », force musculaire et réflexes restent asymétriques, mais plus discrètement et il n'y a pas de troubles sensitifs.

Le 20 juin, la ponction lombaire indiquera cinq lymphocytes sans polynucléaires ni cellules altérées. Une contracture pyramidale commence à s'ébaucher et l'aphasie régresse.

Le 21 juin, quelques mots sont échangés mais le vocabulaire reste très limité et il y a désorientation dans le temps.

Du 28 juin au 3 juillet, la fièvre disparaît : quelques oscillations fébriles s'ébaucheront du 3 au 10 juillet, mais ne seront suivies d'aucune nouvelle onde thermique.

La pénicilline a été continuée (5 millions par jour, puis 3 à partir du 17 juillet), jusqu'au 11 août, et la malade quitte le service sur sa demande. Elle aura reçu environ 210 millions d'unités de pénicilline.

Revue à la consultation le 12 décembre, son aspect est floride ; sa température, vérifiée chaque jour, est normale. Sa vitesse de sédimentation à 5-14-22 et 84 après vingt-quatre heures. La leucocytose est discrète, à 17.400.

Le souffle systolique a disparu, mais il reste quelques séquelles neurologiques : un signe de Babinski droit, des réflexes droits un peu vifs, une aphasie résiduelle devant les mots abstraits ou inconnus qu'elle déforme à la lecture ou à la répétition et lors de la construction d'ensemble verbaux.

Cette observation nous montre que dans le cadre de la maladie, la guérison de l'accident cérébral, même lorsqu'il est important, est possible. On peut objecter qu'elle est due au traitement, mais, même avant 1940, on rencontrait des accidents cérébraux qui guérissaient d'eux-mêmes, sans traitement, ce qui permettait à la maladie de continuer son évolution vers la mort du malade.

Par contre, l'accident peut être à la fois révélateur et terminal de l'évolution : parce qu'il tue. Le malade continuait ses activités malgré sa température et des signes généraux que l'on ne savait comment interpréter, et, brusquement, apparaît l'accident nerveux qui va conduire le malade à l'hôpital où il mourra.

Ces accidents peuvent être fulgurants, dramatiques, et c'est l'autopsie qui précise le diagnostic.

Nous connaissons ainsi une observation de RATHMELL, parue dans le tome CL du *Journal of American Medical Association* (1952, p. 555) où l'autopsie d'une femme amenée dans le coma

à l'hôpital et morte quelques heures après son admission, révèle et l'endocardite et la rupture d'un anévrysme mycotique de l'hexagone de Willis. Le coma hémiplégique datait de six jours et l'on trouva des germes Gram positif dans le sac anévrysmal.

Un exemple analogue a été publié dans le *Journal de Médecine de Bordeaux* en mars 1946 par MM. DAMADE, LAVIGNOLLE, PELLETIER et GIRAUDET.

OBSERVATION 13 (DAMADE, LAVIGNOLLE et coll.).

Jacques D..., âgé de 21 ans, est adressé par son médecin, le 1er février 1944, à la Clinique des maladies infectieuses.

Sa famille nous renseigne sur ses antécédents et l'histoire de sa maladie. Ce jeune homme a présenté, à 17 ans, une crise unique de rhumatisme articulaire aigu qui l'aurait immobilisé au lit durant deux mois et demi. Parti comme travailleur en Allemagne depuis deux ans et revenu en permission il y a dix mois, il ne serait pas reparti pour raisons de santé. On aurait alors diagnostiqué une affection cardiaque.

Le début de la maladie actuelle remonte au 25 janvier. Ce jour-là, rentrant de son travail (il est requis comme garde-voies), il se sent fatigué et s'alite. Dans les heures qui suivent, plusieurs frissons se succèdent et la température s'élève à 40°. Appelé le lendemain, le médecin parle de grippe à localisation pulmonaire. Cependant, l'état du malade s'aggrave, sa température persiste, il se plaint d'arthralgies au niveau des deux genoux et des deux cous de pied.

Le 29 janvier apparaissent une hémiplégie gauche, des troubles de la déglutition et une éruption purpurique. Le malade est demi-comateux. Au médius gauche apparaît un panaris dont l'incision n'amène pas d'issue de pus. Devant l'aggravation de son état le malade est adressé à l'hôpital.

A son arrivée, le pouls est filant, incomptable. La température est à 39°. On est en présence d'un sujet pâle, amaigri, à demi comateux, ne pouvant pas répondre à l'interrogatoire. On est frappé d'emblée par l'existence d'une paralysie faciale gauche et par la présence au niveau de la poitrine et de la face d'une éruption purpurique consistant principalement en pétéchies.

L'examen du système nerveux montre une hémiplégie gauche avec diminution des réflexes tendineux et signe de Babinski. Il existe en outre un syndrome méningé avec signes de Kernig et de Brudzinski des plus nets. Les pupilles sont égales, en mydriase et réagissent à la lumière. Il y a une paralysie du voile du palais du côté gauche et des troubles de la déglutition amenant des accès de suffocation.

Du côté viscéral la rate est légèrement percutable. L'auscultation pulmonaire ne révèle rien d'anormal. Le cœur est très rapide, arythmique et l'auscultation ne décèle pas de souffle. La tension artérielle est imprenable.

Au médius gauche le panaris incisé se présente comme une tuméfaction d'un rouge vineux sans présence de pus.

A l'index droit on constate un second panaris, consistant en un épanchement hématique au niveau de la pulpe, de la dimension d'une pièce de 50 centimes. On ne pratique pas de ponction lombaire devant l'état désespéré du malade qui meurt dans les heures suivantes.

Devant un tel tableau et le début brutal, le syndrome méningé associé aux arthralgies et au purpura pourrait faire penser à la méningite cérébro spinale. Une forme aiguë de purpura pouvait être encore envisagée. Mais les antécédents rhumatismaux de ce malade, l'existence de faux panaris faisaient pencher le diagnostic en faveur de la maladie d'Osler, à évolution latente probable depuis quelques mois et à révélation brutale par tout un ensemble de signes et de complications.

La nécropsie vint confirmer ce diagnostic. Il existait un gros foyer hémorragique sous dure-mérien et extra-cortical à la partie supérieure de la frontale ascendante droite. On constatait aussi la présence d'un petit foyer au niveau du lobe frontal gauche ; la capsule interne était indemne. Une coupe de Flechsig montrait l'existence d'un fin piqueté hémorragique de tout le cerveau.

L'intestin présentait de nombreux infarctus. La rate, très hypertrophiée, pesait 325 grammes. Enfin, l'ouverture du cœur permettait la constatation d'une endocardite végétante typique prédominante au niveau de la valvule mitrale.

Ces deux observations représentent des cas où il est relativement facile de poser le diagnostic de maladie d'Osler. Malheureusement, il n'en est pas toujours ainsi.

Dans les cas que nous venons de voir le diagnostic était facilité par la précipitation avec laquelle surviennent les éléments complémentaires du diagnostic.

Mais il est probable que la maladie d'Osler puisse être latente, en puissance si l'on veut, pendant des mois ou même deux ou trois ans, avant de se déclarer. C'est à de telles occasions qu'on peut mieux mesurer son insidiosité, et les accidents neurologiques qui surviennent dans cette période prémonitoire sont certes des accidents d'évolution, mais que l'on a de la peine à relier parfaitement dans l'existence d'une maladie qui ne s'est pas encore ouvertement révélée. Si l'on veut, ce sont des accidents révélateurs, mais des accidents qui sont en général mal interprétés, bien qu'ils aient une signification considérable.

C'est à propos de ces accidents que nous allons rapporter maintenant l'observation qui a servi de base à ce travail et qui nous a été confiée par le professeur agrégé LAVIGNOLLE.

OBSERVATION 14 (Professeur agrégé LAVIGNOLLE).

M^me^ Virginie G..., 52 ans, est envoyée dans le service du professeur Aubertin, à l'Hôpital Saint-André, par le docteur Chansaud, de Bordeaux, où elle s'est arrêtée avant de rejoindre Alger. M^me^ G... avait consulté son médecin au retour d'une cure à Châtelguyon (pour traiter une amibiase), car elle se trouvait alors très fatiguée. Des examens biologiques avaient alors montré 0,58 g d'albumine urinaire et une vitesse de sédimentation à 30-70.

Les antécédents de la malade apprennent qu'à l'âge de 7 ans, elle avait présenté des rhumatismes articulaires (coudes, genoux). En 1941, à Alger une « fièvre intestinale », qui dure quarante-cinq jours et sera guérie par des ferments de l'Institut Pasteur.

Puis jusqu'en 1952 une longue période où alternent diarrhée et constipation avec ballonnements : en 1952 on trouve des kystes amibiens dans les selles. M^me^ G. refuse alors le traitement proposé.

En 1954 apparaissent des hémorragies utérines, précédant la ménopause. Traitée au stenandiol en novembre il apparaît en décembre une histoire d'hypertension artérielle avec de nombreux troubles fonction-

nels (céphalées, « vertiges », des troubles oculaires et une aphasie transitoire).

Malgré cela, la tension maxima n'a jamais dépassé 17 avec un minima de 8. Traitée au sarpagan, les vertiges persistent.

De décembre 1954 à juillet 1955 (voyage en France), aucun épisode aigu n'a lieu, mais il y a un fléchissement marqué de l'état général. Elle maigrit, est fatiguée et a des sueurs nocturnes.

Quelques jours après son arrivée en France elle remarque que son teint devient terreux et sa peau plus sèche : de plus du purpura apparaît sur ses jambes.

Son asthénie croissante, son anorexie, font que, se trouvant à Châtelguyon, elle consulte un médecin qui ordonne un analyse de selle qui montre des formes végétatives d'entamœba dysenteriae et des kystes d'entamœba coli.

Les urines contiennent de l'albumine et du pus. Dans le sang il y a une anémie à 3.600.000 hématies avec 59 % d'hémoglobine.

En août 1955, devant une baisse rapide de la vision à l'œil droit, la malade consulte le docteur Mercier, de Clermont-Ferrand, qui trouve 2/10 de vision à l'œil droit, 9/10 à gauche et des signes d'hypertension oculaire avec lésions bilatérales.

Aussi la malade va consulter un cardiologue de Royat, qui conclut à une « maladie artérielle à localisations cérébrale et oculaire prédominantes, sans atteinte coronaire et faiblement hypertensive » et conseille de traiter le déséquilibre neurovégétatif et la tachycardie par des sédatifs.

Il considère la malade comme ayant une « neurotonie aggravée par l'amibiase et majorée par la ménopause ».

Entre temps, M^me^ G... subit un traitement au bémarsal qui améliore ses troubles intestinaux mais trouble l'état général.

Les antécédents héréditaires apprennent que son père est mort en 1918 avec une dysenterie et après une paralysie qui dura neuf ans. La malade a sa mère, son frère et sa sœur vivants et bien portants. Son mari est mort en 1950 d'un cancer osseux. Ses deux filles sont amibiennes et l'une est asthmatique.

L'hospitalisation a lieu le 8 septembre 1955.

L'examen constate que la malade est très fatiguée, de teint récem-

ment bronzé (peut-être café au lait), amaigrie, avec une tension à 10/7 et un pouls à 100.

Elle est fébrile, se plaint de douleurs aux chevilles et aux genoux, à la marche et à la palpation. De plus elle accuse des douleurs diffuses à la palpation des masses musculaires.

L'examen cardiovasculaire trouve une tachycardie régulière à 100, avec des bruits du cœur d'intensité normale, mais pas de souffle. Rien à signaler au point de vue pulmonaire.

Au point de vue digestif : anorexie, on sent la corde colique gauche, les selles sont normales, mais le foie est douloureux à la palpation. Il y a un point exquis à la percussion hépatique à quatre travers de doigts de la xyphoïde.

L'étude du système nerveux montre des réflexes rotuliens et achilléens présents mais vifs, une motricité et une mobilité musculaire normales et une force musculaire conservée.

Il y a une douleur dans la fosse lombaire droite.

Les examens complémentaires que l'on pratique à cette date vont montrer (9, 10 et 12 septembre) :

— une vitesse de sédimentation à 87,

— dans les urines présence d'hématies, de leucocytes et de cellules épithéliales avec 0,10 g d'albumine, mais pas de cylindres,

— dans le sang :

— anémie à 3.400.000 hématies,

— leucocytes à 10.600 (84 % de neutrophiles, 1 % d'œsinophiles, 1 % de monocytes, 14 % de lymphocytes),

— les protides totaux sont à 72 g (soit 37 g d'albumines et 35 g de globulines entraînant un rapport A/G = 1,06, pathologique) ;

— l'examen de selles ne révèle ni amibes ni kystes, mais la présence de bacilles Gram + et d'entérocoques ;

— les radiographies du poumon indiquent « discrète surélévation de l'hémicoupole diaphragmatique droite par accrochage pleural. Pas de lésion pleurale ou parenchymateuse. »

Une radiographie des membres inférieurs et du coude droit ne montre pas de lésion osseuse.

Le 14 septembre, après trois jours de terramycine et de pénicilline

il semble y avoir amélioration : plus de douleurs musculaires et l'état général est meilleur.

Mais il apparaît de petites lésions érythémato-papuleuses douloureuses à la pulpe du doigt.

Le cholestérol est à 1,50 g.

La numération formule montre une amélioration : 4.100.000 hématies, mais la leucocytose s'est accentuée (16.000) avec 72 % de neutrophiles, 7 % de monocytes et 21 % de lymphocytes.

Le 19 septembre l'état général est bien amélioré, la température tombe, les douleurs articulaires régressent. L'appétit est meilleur, les selles normales. On continue ce traitement.

La vitesse de sédimentation descend à 75.

Le thymol test est à 45°.

Avec :

— une réaction de floculation + + ;

— une réaction de Hanger + ;

— un test de Kunbel > 110.

Le 29 septembre apparaissent de vives douleurs à la palpation du tendon d'Achille gauche. Mais la rougeur et la douleur d'un petit nodule de la paume de la main gauche disparaissent.

L'auscultation du cœur montre une tachycardie régulière le premier bruit cependant paraît un peu modifié dans l'aire mésocardiaque sans qu'on puisse affirmer qu'il s'agit d'un souffle systolique.

A ce moment la formule sanguine montre 4.020.000 hématies avec 10.400 leucocytes dont 77 % de neutrophiles, 5 % de monocytes et 18 % de lymphocytes.

Il y a amélioration par rapport à la formule du 21 septembre qui montrait 4.520.000 hématies, 24.000 leucocytes dont 78 % de neutrophiles, 3 % de monocytes et 19 % de lymphocytes ; en réalité l'amélioration est toute relative.

La sédimentation est néanmoins à 66.

L'examen du fond d'œil montre un œil gauche normal, à droite une papille normale avec cependant deux hémorragies en nappe de la région para-maculaire. D'ailleurs on ne note pas d'aspect anormal des vaisseaux.

Les hémocultures sont toujours négatives.

Le 4 octobre on trouve un souffle systolique de la région méso-

cardiaque. On porte alors le diagnostic d'endocardite bactérienne avec colite et la malade reçoit 3 g par jour de terramycine, 4 millions de pénicilline et 20 g à jeun de sous nitrate de bismuth.

On fait une biopsie d'un nodule sous-cutané de la paume de la main gauche : l'anatomo-pathologiste consulté décrit à côté de territoires fibreux et de filets nerveux remaniés des territoires granulomateux avec des néo-vaisseaux, sans lésions de péri-artérite noueuse, mais à type oslérien.

Le fibrinogène est à 8,4.

La numération formule montre 4.080.000 hématies avec 20.000 leucocytes dont 55 % de neutrophiles, 3 % d'éosinophiles, 2 % de basophiles, 4 % de monocytes et 36 % de lymphocytes. Ceci le 5 octobre.

Le 8 octobre la malade est apyrétique, en bon état.

Le 10 la sédimentation sera à 88, la numération formule montrera : 4.740.000 hématies, avec 20.100 leucocytes (61 % neutrophiles. 16 % d'éosinophiles, 2 % de basophiles, 9 % de monocytes, 12 % de lymphocytes).

Le 19 octobre même état. Mais dans la soirée apparaissent des douleurs abdominales maximum au creux épigastrique, s'irradiant latéralement semblant suivre le trajet du côlon transverse, avec un point cœcal douloureux.

On palpe facilement au creux épigastrique une aorte abdominale très éréthique.

Ces signes seront sans lendemain.

Néanmoins, le 17, la formule sanguine est encore modifiée avec 4.620.000 hématies, 14.400 leucocytes (dont 61 % de neutrophiles, 19 % d'éosinophiles, 3 % de monocytes et 17 % de lymphocytes). Dans les urines on trouve des cellules et des cylindres granuleux.

Le fond d'œil montre un œil droit normal, et à l'œil gauche une flaque hémorragique à la périphérie temporale supérieure de l'aire maculaire.

On pratique une électrophorèse du plasma. Elle indique devant des protéines au taux de 82, 5 g :

— 41,3 % d'albumines ;

— 6,6 % d'α_1 globulines ;

— 13,9 % d'α_2 ;
— 14,6 % de β ;
— 23,6 % de γ ;

Donc rapport A/G : 0,71

Le B.W. est négatif.

Le 24 octobre auscultation inchangée, on diminue à 2 g la terramycine.

Le 13 novembre, bon état général, pas de température et rythme cardiaque normal.

Le fibrinogène est à 4,85. La sédimentation diminue à 30, et la formule sanguine montre 4.480.000 hématies, avec 6.400 leucocytes (30 % de neutrophiles, 14 % d'éosinophiles, 1 % de monocytes et 55 % de lymphocytes).

L'urée sanguine est à 0,30.

Mais dans les urines 0,01 d'albumine et 2,50 g de sucre.

Le 28 novembre interprétant la leucopénie (surtout des polynucléaires) comme étant due à la terramycine, on arrête ce médicament pendant trois jours.

La sédimentation est à 45.

La numération formule montre 3.780.000 hématies avec 4.800 leucocytes (45 % de neutrophiles, 7 % d'éosinophiles, 2 % de monocytes, 46 % de lymphocytes).

L'urée sanguine est à 0,50 ; le fibrinogène à 4,9.

L'albumine urinaire à 0,01.

Enfin, l'électrophorèse indique 69,5 g de protéines avec :

— 50,8 % d'albumines ;
— 5,7 % d'α_1 ;
— 7,2 % d'α_2 ;
— 13,1 % de β ;
— 23,2 % de γ ;

Un rapport A/G : 1,03

Le 1er décembre on donne 1,5 g de terramycine car la numération sanguine indique 4.340.000 hématies avec 7.200 leucocytes (50 % de neutrophiles, 7 % d'éosinophiles, 5 % de monocytes, 38 % de lymphocytes).

Le malade allant bien on donne 2 g de terramycine à partir du 11 décembre. La numération globulaire montre alors 4.230.000 hématies et 5.200 leucocytes (dont 63 % de neutrophiles, 6 % de mono-

cytes, 31 % de lymphocytes).

La sédimentation est à 30.

L'électrophorèse va montrer 69,5 g de protéines avec :

— 45,7 % d'albumines ;

— 4,6 % d'α_1 ;

— 10,7 % d'α_2 ;

— 12,4 % de β ;

— 26,6 % de γ ;

Et rapport A/G : 0,84

Mais au milieu de décembre, les choses ne vont pas très bien.

Le 14 la tension est à 22/10 ; on met la malade au régime sans sel. Le fibrinogène est à 5,75, l'albumine urinaire à 0,03.

La sédimentation remonte à 46, l'urée sanguine est à 0,35 ; la numération indique 3.760.000 hématies et 20.000 leucocytes avec 91 % de neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 1 % de monocytes et 7 % de lymphocytes.

Les urines montrent des hématies et des leucocytes avec cylindres granuleux et hématiques.

A la fin décembre la tension reste à 20/9 et la malade se plaint d'anorexie et de vagues douleurs digestives.

Le fibrinogène est à 4,80.

La numération formule montre 4.560.000 hématies avec 14.000 leucocytes, (59 % de neutrophiles, 6 % d'éosinophiles, 14 % de monocytes, 21 % de lymphocytes).

L'examen du fond d'œil montre un œil gauche normal et de petites hémorragies dans la région infra-maculaire de l'œil droit.

L'électrophorèse du 23 décembre indique 78 g de protides avec :

— 51,4 % d'albumines ;

— 5,8 % d'α_1 ;

— 8,5 % d'α_2 ;

— 14,4 % de β ;

— 19,9 % de γ ;

Et un rapport A/G : 1,06

Le mois de janvier va se passer sans incident.

La sédimentation à 23, le 23 décembre, descend à 16, le 10 janvier (après être remontée à 25 le 6), à 10 le 16 janvier (le fibrinogène est alors à 6,40) où elle se maintient.

Le 5 janvier on note 0,40 d'urée sanguine.

Les numérations formules indiquent :

— Le 4 janvier, 4.260.000 hématies et 10.000 leucocytes (66 % de neutrophiles et 9 % d'éosinophiles, 10 % de monocytes et 15 % de lymphocytes).

— Le 17 janvier, 4.300.000 hématies et 7.200 leucocytes avec 51 % de neutrophiles et 4 % d'éosinophiles, 6 % de monocytes et 39 % de lymphocytes.

Quant aux électrophorèses elles nous indiquent :

—Le 19 janvier, 77 g de protides avec :

54,3 % d'albumines ;
4,6 % d'α_1 ;
9,3 % d'α_2 ;
14,2 % de β ;
17,6 % de γ ;

D'où un rapport A/G : 1,19

— Et le 25 janvier, avec 75 g de protides :

52,6 % d'albumines :
6,3 % d'α_1 ;
6,8 % d'α_2 ;
11,7 % de β ;
22,6 % de γ ;

Et un rapport A/G : 1,11

En février, l'examen clinique fait le 1er est totalement négatif. L'état général s'améliore constamment, la malade se promène dans l'hôpital, son appétit est excellent.

La température est normale, la numération formule indique 4.060.000 hématies avec 10.800 leucocytes dont 67 % de neutrophiles, 2 % d'éosinophiles, 7 % de monocytes et 24 % de lymphocytes.

L'électrophorèse du 4 février montre 61,5 g de protides avec :

— 57,1 % d'albumines ;
— 7,9 % d'α_1 ;
— 6,5 % d'α_2 ;
— 11,1 % de β ;
— 17,4 % de γ ;

Et un rapport A/G : 1,34

La vitesse de sédimentation est alors à 10.

Cependant le 13 février 1956, la malade se plaint de vertiges. L'état général est parfait mais la numération formule montre

3.820.000 hématies avec 7.600 leucocytes (63 % de neutrophiles, 4 % d'éosinophiles, 1 % de basophiles, 8 % de monocytes, 24 % de lymphocytes).

On fait faire un audiogramme qui montre un légère hypo-acousie bilatérale (déficit 20 décibels) et une hypovalence du labyrinthe gauche.

L'examen de l'œil montre de petites hémorragies à l'œil gauche (au niveau de la zone temporale supérieure) et l'œil droit présente une macula rouge sombre, avec de petites hémorragies péri-maculaires.

Le 22 février, après les examens O.R.L. on donne à la malade 10 gouttes d'adrénaline, sur un morceau de sucre, le matin, pour diminuer les vertiges. Elle le tolère très mal, il n'y a aucun résultat ; on fait du sérum glucosé hypertonique par voie veineuse.

Par contre, à cette date, la sédimentation est à 32, la formule sanguine montre 4.100.000 hématies avec 11.200 leucocytes (72 % de neutrophiles, 3 % d'éosinophiles, 7 % de monocytes. 18 % de lymphocytes).

Enfin, le 29 février, la malade quitte le service, apyrétique, avec un bon état général, sans rien de décelable à l'examen du cœur.

L'électrophorèse indique 69,5 g de protides dont :

— 55,2 % d'albumines ;
— 4,8 % d'α_1 globulines
— 11,9 % d'α_2 globulines ;
— 13,3 % de β globulines ;
— 14,8 % de γ globulines ;

Rapport A/G : 1,23

Tout au long de la maladie, la température n'a pas dépassé 38°, avec ondulations de grande amplitude.

En résumé il s'agit d'une femme qui, lors de sa ménopause, sans avoir d'hypertension artérielle, présente une aphasie avec céphalées, vertiges et troubles de la vue.

Cette malade est une amibienne chronique. Un an après apparaissent du purpura et des troubles de la vision. On ne portera le diagnostic de maladie d'Osler que quelques mois plus tard, à l'occasion de son hospitalisation.

Les phénomènes accidentels révélateurs se retrouvent deux ans avant l'établissement du diagnostic.

La malade présentera une forme à hémoculture négative dont l'évolution se fera vers une lente guérison et sera émaillée de manifestations cutanées typiquement oslériennes, de lésions rénales et oculaires (hémorragies et œdèmes rétiniens).

L'évolution sera contrôlée constamment par l'électrophorèse pratiquée sur une endocardite du type électrophorétique numéro 2 de DONZELOT.

Il y a tout lieu de considérer l'existence d'un foyer focal intestinal infectieux favorisé par une amibiase chronique.

En résumé, il faut distinguer deux grands types d'accidents révélateurs :

— L'accident révélateur et terminal à la fois, parce qu'il tue ;

— L'accident franchement révélateur et curable.

Et parmi ces accidents révélateurs curables il faut considérer deux éventualités :

— Le cas de diagnostic facile où l'accident survient au sein d'un tableau oslérien évident ;

— Les cas de diagnostic difficile où la manifestation cérébrale est isolée, d'apparence parfois bénigne et transitoire, parfois grave et peut précéder de plusieurs mois ou années la déclaration « officielle » de la maladie.

Ce sont dans ces cas qu'il faut ranger nos observations inédites numéro 5 (professeur BROUSTET) où le phénomène cérébral précède de dix-huit mois le diagnostic, numéro 9 (professeur BROUSTET) où l'accident apparaît trois mois avant le diagnostic et cette observation 14 (professeur agrégé LAVIGNOLLE) où l'accident aphasique précède de deux ans le diagnostic.

Le diagnostic de tels accidents, surtout chez des malades que l'on peut soupçonner, à cause de leur âge, d'être des artériels, peut être délicat. On serait tenté de les rapporter à une hypertension fruste. Mais en échange on sait qu'il existe des maladies d'Osler elles aussi très frustes, surtout chez les gens âgés comme l'a montré WEDGWOOD dont la symptomatologie est particulièrement atypique.

Ce type d'*accident révélateur précoce* a une importance fondamentale : il indique que la maladie d'Osler peut s'étaler sournoisement sur des années et la connaissance de son existence devrait permettre chez tout malade susceptible par ses antécédents de faire une endocardite subaiguë, de faire un diagnostic plus précoce en mettant en jeu assitôt les examens complémentaires.

Même dans le cas d'un accident mineur : une dysarthrie de trois minutes a le même sens que l'hémiplégie qui durera trois mois. C'est la présence de l'accident qui importe, et seulement sa présence.

D'ailleurs, de tels accidents sont connus depuis longtemps. En 1937 Jouve a insisté sur leur existence : dans son cas numéro 7 l'hémiplégie survient deux ans avant le diagnostic d'endocardite. Dans l'observation 37 de Koffas l'hémiplégie apparaît chez un homme de 20 ans, trois ans avant que le diagnostic ne soit fixé à l'occasion d'une nouvelle hémiplégie.

A propos des hémiplégies, nous avons parlé de la précession dans le temps d'un accident grave par des *équivalents mineurs*. Ces équivalents mineurs doivent être considérés comme des accidents révélateurs et faire porter le diagnostic. Car ils ont beaucoup de chances d'annoncer un accident très grave qui se produira au même endroit, par récidive, dans un territoire antérieurement sensibilisé et dont la guérison pourrait être très aléatoire.

Car, même dans une maladie d'Osler, il est plus facile de soigner une hémiparésie transitoire spasmodique qu'une rupture cataclysmique d'un anévrysme mycotique.

Accidents en cours d'évolution.

Ce sont des accidents cérébraux qui surviennent au cours d'une maladie d'Osler reconnue. Donc, pour justifier leur appellation d'accident en cours d'évolution ou d'accident d'évolution, ils doivent apparaître une fois le diagnostic posé.

En général ils ne surprennent pas le médecin car les accidents « emboliques » des endocardites sont bien connus et on sait qu'il faut toujours s'attendre à les voir apparaître.

Comme pour tous les accidents cérébraux, les deux éventualités de guérison ou de mort du malade sont possibles.

Cependant, actuellement, il est artificiel de les séparer des accidents survenant en cours de traitement, puisque le diagnostic d'endocardite entraîne le traitement antibiotique. Or, dans une telle étude, cette séparation est indispensable. Car ce chapitre vise essentiellement à une description clinique chronologique, tandis que le chapitre des accidents en cours de traitement essaie de voir s'il est possible que le traitement lui-même ait une influence sur la genèse de ces manifestations cérébrales.

Quoi qu'il en soit, les accidents en cours de traitement se comportent chronologiquement comme des accidents typiquement d'évolution. C'est pour cela que nous avons choisi comme exemples des observations récentes (donc avec un traitement antibiotique) qui sont au point de vue chronologique superposables aux observations d'avant 1940.

OBSERVATION 15 (DAWSON et HUNTER) *résumée.*

N. W., garçon de 13 ans, a présenté une fièvre rhumatismale à 4 ans et un rhumatisme cardiaque.

En décembre 1943 apparaît un long épisode de fièvre, de malaise, de frissons et en janvier 1944 on pratique un hémoculture qui est positive au *streptocoque viridans.*

Le 2 février on commence un traitement à la sulfadiazine (1 g toutes les trois heures). Le lendemain hémiplégie totale.

Le 15 février une douleur atroce au flanc droit qui est interprétée comme une embolie rénale et le 6 mars on hospitalise l'enfant.

L'examen montre un enfant pâle, fiévreux, abattu, d'aspect « très malade » avec une hypotonie des muscles de l'hémiface droit et une paralysie spasmodique du côté droit du corps. Le cœur présente un souffle mitral et un souffle aortique. L'enfant est très amaigri, avec des troubles trophiques de la région sacro-coccygienne.

Du 9 mars au 10 avril, on donnera, sans résultat, 4 g par jour de sulfadiazine. Le pronostic est désespéré et le 13 avril on commence des perfusions veineuses de l'association pénicilline + héparine.

L'évolution se fera vers la guérison avec négativation des hémocultures et amélioration de la paralysie.

Voici donc un accident typiquement appartenant à l'évolution et qui survient une fois le diagnostic posé. Il semble que la paralysie n'ait aucun rapport avec le traitement.

Mais dans une seconde éventualité l'accident cérébral termine l'évolution de la maladie en tuant le malade. C'est dans ce cadre qu'il faut ranger les accidents apoplectiques terminaux connus depuis très longtemps comme modes fréquents de terminaison de la maladie et qui ont été décrits par de nombreux auteurs (CLAUDE et OURY).

De tels accidents doivent être considérés également comme des accidents de l'évolution : c'est pourquoi nous ne nous sommes pas attaché à leur donner une place à part, tout comme nous nous sommes refusé à décrire des « formes cérébrales de début ».

En réalité il n'y a pas de différence tranchée entre toutes les possibilités de survenue des accidents. L'endocardite évolue : selon la date à laquelle on porte le diagnostic on a une « forme neurologique de début », une « forme curable d'évolution » ou un « accident apoplectique terminal ».

Pour illustrer ces accidents qui stoppent l'évolution, nous rapportons le cas numéro 1 de HINES et KESSLER.

OBSERVATION 16 (HINES et KESSLER).

M. S., femme de 37 ans, entre au St-Joseph's Hospital, le 5 mai 1944, pour une histoire de frissons intermittents, avec température, depuis novembre 1943, trois mois après un accouchement normal. Elle a perdu 9 kilos en six mois.

Le 30 janvier 1944, attaque brutale d'hémiplégie droite qui s'est

depuis considérablement améliorée. Depuis, la malade présente une certaine dyspnée, des palpitations, de la céphalée le matin.

L'examen montre une femme pâle, amaigrie, avec les séquelles d'un hémiplégie droite. Les poumons sont normaux, le cœur un peu gros avec souffle systolique au foyer mitral. L'hémoculture révèle le *streptocoque hémolytique* sept jours après.

De plus, on trouve des hématies et des leucocytes dans les urines et dans le sang une anémie hypochrome microcytaire avec 6.700 leucocytes.

Entre le 27 mai et le 8 juin 1944 elle recevra au total 700.000 unités de pénicilline intra-musculaire.

Deux jours après la première injection de pénicilline, la température devient normale et il y a une forte amélioration. Cependant, le 21 juin (donc dix jours après l'arrêt du traitement), elle présente brutalement des convulsions toniques et cloniques pendant deux heures, suivies de torpeur et de confusion.

Elle tombe dans le coma le 23 juin et meurt le 26.

L'autopsie va révéler d'abord l'endocardite et ensuite une énorme « hémorragie extensive spontanée » sous-arachnoïdienne de la base du cerveau qui couvre le bulbe, le pont de Varole, les pédoncules cérébraux et une partie des lobes temporaux et cérébelleux. Les deux ventricules latéraux et le troisième ventricule contenaient des caillots de sang par suite d'une perforation dans le troisième ventricule.

Accidents survenant en cours de traitement.

Il est certain que leur aspect pathologique et leur date d'apparition dans l'évolution de la maladie est absolument comparable aux aspects et aux modalités que nous avons déjà rencontrés. Et si on devait se placer au seul point de vue clinique, ce chapitre n'aurait pas de raison d'être.

Or il est probable que depuis l'avènement des antibiotiques la symptomatologie de l'endocardite maligne s'est enrichie d'accidents, identiques naturellement, à ceux que l'on rencontrait avant 1940 car les façons de réagir de l'organisme malade sont au fond peu variées, mais accidents à la source desquels on peut soupçonner une action du traitement.

Et maintenant, en exposant quelques observations, nous serons obligé de reconnaître que derrière la clinique objective apparaissent les conceptions explicatives de tels accidents.

De tels accidents peuvent survenir malgré un traitement intensif, car, au contraire, on pourrait être tenté de croire qu'ils apparaissent dans une évolution qui n'est influencée en rien par le traitement. De plus, chez certains malades présentant une maladie chronique antérieure à prédominance artérielle, on peut se demander quelle est la part réelle de l'endocardite subaiguë dans le développement de ces manifestations.

De toute façon, ce sont des accidents qu'il est excessivement difficile de classer, car on est obligé de les considérer sous un angle pathogénique. Donc, les explications qu'on peut leur trouver font obligatoirement appel à des hypothèses qui ont reçu des argumentations fort valables mais qui sont, si l'on veut encore trop récentes pour avoir pu surmonter les critiques.

C'est pourquoi nous allons examiner successivement trois éventualités d'apparition des accidents cérébraux en cours de traitement.

— Les accidents apparaissant chez des malades à système artériel antérieurement fragilisé ;

— Les accidents où l'on peut incriminer l'inactivité du traitement ;

— Les accidents de nature allergique à la médication.

Ce n'est que dans le chapitre que nous consacrerons au sens de l'accident cérébral que nous examinerons la possibilité d'expliquer ces manifestations à la lumière des conceptions pathogéniques plus récentes.

Cas des malades à système artériel antérieurement lésé.

C'est de la syphilis surtout qu'il s'agit. Car l'on peut envisager que chez un malade où une syphilis latente a altéré le système artériel, le traitement soit capable de provoquer une réaction de réactivation vasculaire entraînant l'accélération d'un

ramollissement qui se produit seulement spontanément beaucoup plus tard.

Or, le diagnostic de l'association syphilis, maladie d'Osler doit être posé avec précaution. On ne peut le poser que sur des critères sûrs de la syphilis, donc surtout cliniques, car l'endocardite maligne entraîne des perturbations humorales, en particulier de fausses réactions sérologiques de la syphilis. De plus, PLAVSIC a remarqué lors d'autopsie d'oslériens, des processus d'endartérite proliférative et obstructive des artères de la base du cerveau qui sont comparables à ceux de l'artérite syphilitique cérébrale.

Cependant, bien avant que la pénicilline ait fait son apparition, on s'était posé de tels problèmes et le professeur CREYX, en particulier, avait conclu que l'endothéliite de la maladie d'Osler produisait à elle seule l'accident cérébral malgré la présence d'une syphilis chronique.

De toute façon il semble que chez un syphilitique oslérien (car la maladie d'Osler se combine facilement à une aortite spécifique) il faille toujours se méfier de la possibilité d'accidents cérébraux, comme nous le montre l'observation suivante.

OBSERVATION 17 (PAUNESCO, DAVID, PAPADOPOL).

C. A., âgé de 57 ans, porte une lésion aortique syphilitique diagnostiquée à 50 ans. Depuis un mois et demi il présente de la fièvre entre 37 et 39. Splénomégalie, trois hémocultures négatives, leucocytose à 9.000 dont 4 % de monocytes et anémie à 3.000.000.

Sédimentation à 105-125-139. Dans les urines on trouve des hématies, des cylindres granuleux et de l'albumine.

On extirpe une infection focale (granulomes dentaires et amygdalite chronique purulente). On commence la pénicillothérapie le 19 juillet 1947, deux mois après le début de la maladie.

On donne 400.000 unités par jour jusqu'au 24 octobre (parfois on ne donne que 200.000 unités par pénurie de médicament pour aboutir à un total de 37.500.000 unités.

Mais en cours d'application du traitement vont apparaître :

— Le 27 août, une thrombose de l'artère centrale de la rétine gauche ;

— Le 18 septembre, une éruption urticarienne et un œdème palpébral type Quincke ;.

— Le 24 septembre, une hémiplégie droite ; on arrête alors le traitement pour le reprendre le 3 octobre avec 2.600.000 unités, jusqu'au 8 octobre.

Revu après deux mois, le fébricule persiste et la sédimentation reste élevée .

Accidents par inactivité du traitement.

Le titre de ce chapitre ne correspond pas à une supposition gratuite. En effet, il est certain, lorsque le traitement n'agit pas, par exemple parce que l'antibiotique utilisé est inactif sur le germe, que la maladie continue d'évoluer et voit apparaître des manifestations cérébrales.

La preuve en est qu'en changeant d'antibiotique on obtient un résultat thérapeutique.

C'est ce que montre le cas numéro 2 de Ch.-K. FRIEDBERG : il s'agit d'une endocardite à streptocoque traitée pendant cinq semaines par 1.600.000 unités de pénicilline par jour. Une rechute se produit sous forme d'aphasie avec hémiparésie. On redonne la pénicilline pendant sept semaines, ce qui n'empêche pas une nouvelle rechute. A chaque rechute les hémocultures sont positives au même germe.

Mais la seconde rechute sera stoppée par l'auréomycine qui négative l'hémoculture et a donné une période d'au moins quatorze mois où la malade a repris un état normal.

De même pour les endocardites traitées aux sulfamides dont l'observation 15 nous offre un exemple : l'accident neurologique est survenu parce que l'endocardite s'est comportée avec une indifférence totale devant le traitement.

A propos de l'utilisation de l'héparine, on pourrait accuser ce médicament de favoriser l'apparition d'accidents cérébraux de nature hémorragique.

Mac Lean, sur une série de trente malades, a effectivement relevé dix hémorragies cérébrales ou méningées et trois embolies cérébrales (toutes vérifiées anatomiquement) : de plus, son cas numéro 13 est mort d'hémorragie cérébrale six mois après le traitement.

Mais toutes les lésions vasculaires semblent spécifiquement oslériennes, et si l'action anticoagulante de l'héparine se montre sous un jour néfaste dans ces cas, cela est dû au fait que l'endothéliite d'accompagnement de la maladie d'Osler a entraîné des lésions vasculaires (à type de fissurations principalement) qui ont permis au sang de se répandre facilement du fait du retard du temps de coagulation provoqué par le médicament.

Ceci contribue d'ailleurs à faire remarquer que la fréquence des atteintes artérielles est bien supérieure à celle des véritables embolies cérébrales dans la maladie d'Osler.

Accidents de nature allergique à la médication.

Il faut insister sur le fait que les traitements modernes n'empêchent nullement l'apparition des manifestations cérébrales. Dans toutes les statistiques qui ont trait à la thérapeutique de l'endocardite subaiguë, on trouve des accidents du cours de l'évolution et des décès par « embolie cérébrale » pour reprendre le terme des anglo-saxons.

En 1945, Dawson et Hunter, sur vingt endocardites traitées à la pénicilline enregistraient trois décès par accident cérébral. Certes, on remarquera qu'alors on n'appliquait pas des traitements aussi intensifs que maintenant (bien que les germes fussent alors plus sensibles aux antibiotiques que maintenant).

Mais en 1955 Anderson et Staffurth mentionnent dans leur statistique le décès d'un malade par « embolie cérébrale » après dix jours de traitement.

Cependant, parmi ces accidents, il en est qui semblent manifestement avoir un rapport évident avec l'antibiotique, par le truchement d'un phénomène allergique au médicament. Et nous

rapportons à ce propos une observation particulièrement probante.

OBSERVATION 18 (Professeur BROUSTET, BLANCHOT, BRICAUD, CABANIEU).

En 1948 nous fûmes frappés — sans pouvoir donner de conclusions formelles — par l'observation d'un garçon de 14 ans porteur d'une lésion congénitale (communication ventriculaire probable) sur laquelle se fit une greffe streptococcique.

Un traitement par la pénicilline parut facilement juguler l'infection.

Malheureusement, elle n'était pas complètement éteinte et trois mois plus tard l'enfant nous fut ramené avec une légère température, autour de 38, sans autre symptôme.

La reprise de la pénicillothérapie fut décidée. Elle entraîna immédiatement après la première injection une crise comitiale. Trois heures après la seconde injection déclencha une seconde crise mortelle. L'autopsie ne put pas être réalisée.

La pénicilline en particulier est un médicament assez réactogène capable d'entraîner de multiples réactions d'allergie qui vont de la simple poussée fébrile et de la réaction urticarienne jusqu'à certaines insuffisances cardiaques en passant par des phénomènes de thrombose vasculaire qui ont été constatés dans les artères des membres et dans les coronaires et doivent exister probablement dans les vaisseaux cérébraux.

En effet, on a beaucoup parlé des aspects artériels nouveaux des endocardites malignes depuis l'apparition des antibiotiques. C'est que ces médicaments sont capables d'entraîner de graves désordres vasculaires, en agissant par divers mécanismes.

D'abord par une lyse bactérienne brutale qui libère les toxines microbiennes dont la présence va entraîner des phénomènes de choc, des hémorragies viscérales, des collapsus (BROUSTET).

Ensuite par des manifestations d'allergie plus purement vasculaire, qui sont soit brutales (chocs anaphylactiques, avec retentissement vasculaire), soit plus lentes par atteinte sensibilisatrice

des tuniques artérielles avec manifestations thrombosantes finales.

Ce sont, d'après le professeur BROUSTET, les deux principales manifestations de pathologie générale vasculaire que l'on puisse reprocher à la pénicilline.

Or, ces processus sont généraux et pourront se retrouver avec n'importe quel médicament réactogène. D'ailleurs, il est connu que parfois les phénomènes anaphylactiques peuvent prendre un aspect neurologique : telles certaines hémiplégies suivant une sérothérapie.

Enfin, certains auteurs comme GIRAUD et LATOUR soupçonnent que certains territoires artériels sensibilisés par la maladie peuvent servir de point d'appel à une lésion ultérieure : il y a une allergie locale qui peut expliquer la récidive d'un accident dans le même territoire à l'occasion du traitement.

De quelques autres explications aux accidents cérébraux du traitement.

En dehors des accidents liés à l'atteinte endothéliale des artères dans le cas où le traitement est inactif, et des accidents où l'on peut soupçonner une allergie à la médication, on peut envisager deux autres causes, moins fréquentes.

L'urémie terminale. — Certains malades atteints d'endocardite maligne, meurent dans un tableau délirant ou convulsif (à type éclamptique) qui trouve son origine dans une augmentation progressive et fatale de l'urémie. Ce sont des accidents qui restent cependant peu fréquents.

Les germes de sortie. — Les traitements antibiotiques, en détruisant intensément les microbes parasites et bouleversant l'équilibre de la concurrence vitale microbienne, permettent à d'autres saprophytes non détruits par le médicament de se développer et de créer eux-mêmes de nouvelles manifestations pathologiques.

Ces germes de sortie sont essentiellement des mycéliums et l'on peut supposer, connaissant l'existence d'endocardites à

candida Albicans se terminant par un ramollissement cérébral (Caplan) que certains accidents cérébraux peuvent leur être imputés.

Accidents survenant malgré la guérison.

En 1956, Djorjevic a rappelé qu'un assez grand nombre de ses cas « guéri de l'évolution bactérienne au cœur, est mort subitement, quelques années plus tard, en présentant les signes de l'apoplexie cérébrale, et à l'autopsie on avait trouvé la rupture de l'anévrysme mycotique qui, jusqu'au moment de la rupture n'avait donné aucun signe clinique ».

De même, dans sa thèse en 1955, Thivolet rapporte le cas d'un malade qui mourut de la rupture d'un anévrysme mycotique en évolution, vingt-deux mois après la guérison apparente de l'endocardite infectieuse subaiguë.

De telles observations, dont l'importance nosologique est incontestable, sont rares actuellement. Mais on peut craindre qu'elles ne se multiplient, lorsqu'un recul suffisant aura été obtenu sur les endocardites traitées.

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les éléments de cette étude ont pour la plupart été puisés dans des travaux relatifs à des observations d'avant 1940, car du fait de la plus grande fréquence actuelle d'accidents curables en cours d'évolution on rencontre proportionnellement moins de vérifications anatomiques.

Avant 1928 on admettait plus communément qu'aujourd'hui l'origine embolique des accidents cérébraux. C'est contre cette opinion que MERKLEN et WOLF (dont les travaux furent confirmés plus tard par LIAN et NICOLAU puis CORNIL et JOUVE) réagirent en affirmant que la maladie d'Osler apparaissait « comme l'expression simultanée de l'atteinte de l'endocarde et de l'arbre artériel dans ses branches et ramifications de tout calibre ». MERKLEN et WOLF insistèrent davantage sur l'existence des thromboses locales dont la conséquence avait été jusqu'alors interprétée comme due à une embolie à distance, à des coagulums septiques formés au niveau de l'endothélium de l'endocarde.

C'est alors que l'on considéra la maladie d'Osler comme une « endothéliite généralisée », conception d'ailleurs très discutée, surtout actuellement où, à la lumière des travaux récents, on tend à s'orienter vers l'explication allergique.

Quoi qu'il en soit, tous les auteurs sont d'accord sur l'origine constamment vasculaire des lésions cérébrales, quels qu'en soient les mécanismes.

Nous classerons arbitrairement ces lésions vasculaires en :

— Lésions infectieuses ;

— Lésions dégénératives.

Les lésions infectieuses.

Ces lésions proviendraient d'une altération des vaisseaux sanguins (des artères) par les germes microbiens. Les parois du vaisseau se distendent ou éclatent et il apparaît une réaction inflammatoire péri-vasculaire (le point de départ étant situé sur un petit vaisseau) avec polynucléaires, histiocytes et plasmocytes, présence ou non de microbes à l'examen direct et remaniement du tissu nerveux qui peut aller jusqu'à l'encéphalite démyélinisante (LEMIERRE, 1936).

L'ensemble de ces lésions granulomateuses à disposition péri-vasculaire n'est pas sans rappeler les phénomènes allergiques vasculaires.

Au point de vue macroscopique ces lésions se combineront pour réaliser des aspects divers que l'on peut résumer en :

Nodules infectieux disséminés : soit névrogliques, soit gliomésodermiques, soit péri-vasculaires, soit même nodules à cellules géantes (DIAMOND, rapporté par KOFFAS).

Abcès miliaires, tels qu'ils ont été décrits par KIMMELSTIEL, puis DIAMOND, WINCKELMAN, LEMIERRE.

Abcès cérébraux multiples ou uniques, visibles à l'œil nu comme dans une observation de BOISDIN et GARCIN (cas n° 33, de KOFFAS).

Encéphalite diffuse à piqueté hémorragique. C'est le cas de notre observation n° 13 (DAMADE et LAVIGNOLLE) et le cas également de la onzième observation rapportée par KOFFAS.

Cette observation de KIMMELSTIEL, transcrite par KOFFAS, indique à côté d'une embolie de l'aorte abdominale et d'infarctus multiples des reins et de la rate.

Rien de pathologique à l'examen des artères de la base du crâne... La masse du cerveau présente partout, sur les coupes, dans les hémisphères et les noyaux gris jusqu'à la moëlle épinière, de très nombreuses hémorragies, punctiformes, dans la substance blanche et la substance grise. Dans quelques endroits, sur le lobe pariétal, dans l'insula de Reil, on voit de petites zones claires, rougeâtres avec des limites estompées et quelques parties qui ne sont pas plus grandes qu'une lentille, présen-

tent des hémorragies tout à fait limitées et qui sont denses, punctiformes et striées.

Les lésions dégénératives.

Ce sont en pratique les véritables lésions artérielles, plus nettement vasculaires. Elles se traduiront macroscopiquement par l'embolie cérébrale, les phénomènes « spasmodiques », les ramollissements, les hémorragies (qui peuvent d'ailleurs s'enkyster), les anévrysmes mycotiques.

A la base de tous ces phénomènes on trouve une atteinte de l'endothélium vasculaire, quelle qu'en soit l'origine (soit primitive, soit secondaire à l'arrivée d'un embol).

On peut rencontrer :

— Des fissurations artérielles où l'altération de l'endothélium sert de point de départ à une nécrose localisée de tout le vaisseau. Cette altération peut être isolée, sans que le processus destructif s'étende aux autres tuniques de l'artère : des cellules endothéliales desquament (que l'on peut retrouver dans la circulation, comme dans l'observation du professeur BROUSTET qui a inspiré la thèse de PEYRI) et servent de point d'appel pour la formation d'un thrombus qui entraînera un ramollissement.

— Une endothéliite proliférative, une « *endothelio-capillarite oblitérante* » pour reprendre le terme de JOUVE (observation d'OLMER et BRAHIC, rapportée sous le n° 21 dans la thèse de JOUVE et sous le n° 14 dans la thèse de M^lle^ KUYPERS).

A propos d'un infarcissement hémorragique microscopique d'origine capillaire, JOUVE écrit que :

Les capillaires eux-mêmes très dilatés et thrombosés, ont les aspects successifs suivants :

— Gonflement des cellules endothéliales ;

— Disjonction de ces cellules entre elles, suivies enfin d'une ligne endothéliale complète.

Toutes ces lésions permettant une suffusion péricapillaire d'abord séro-fibrineuse, puis franchement hémorragique, on est en droit de conclure à un processus d'endothélio-capillarité oblitérante.

Ces formations évolueront vers la hyalinisation, réalisant ces proliférations dures et hyalines partant de l'endothélium et obstruant toute la lumière du vaisseau, que PLAVSIC et DJORJEVIC ont décrites dans leur observation n° 3 (1953).

— Des phénomènes allergiques purs sont susceptibles de représenter certains aspects de l'artérite, et sont probablement à la base des accidents spasmodiques.

Tous ces phénomènes vasculaires élémentaires vont être à l'origine des causes suivantes des manifestations cérébrales de la maladie d'Osler.

Les embolies cérébrales.

Bien que classiquement on leur accorde une grosse importance, leur existence a été très critiquée par MERKLEN et WOLF d'abord, puis par les auteurs qui reprirent leurs travaux (LIAN, JOUVE).

Mais, plutôt que de nier leur existence comme on serait tenté de le faire à la suite des travaux de ces auteurs, il est préférable de considérer qu'elles jouent un rôle dans l'apparition des manifestations cérébrales.

On peut également les envisager sous le même angle que JOUVE qui, en 1937, considérait des manifestations emboliques de deux types (miliaires et massives, ces dernières correspondant à un gros embolus localisé).

Ces embolus sont septiques ou non.

En effet, on pourrait supposer que des thrombus se forment sur place à l'occasion d'une altération de l'endothélium, tout comme dans les artérites des membres, et que les germes que l'on trouve dans les caillots n'ont été que portés par un flot bactériémique.

En réalité, on rencontre dans l'endocardite non traitée de véritables embols infectieux.

Ainsi dans sa thèse, M^lle^ KUYPERS rapporte sous le n° 32 une observation de PALIARD, DECHAUME et SEDAILLAN où les auteurs ont isolé de véritables embols microbiens.

Zone de ramollissement ancien dans la frontale ascendante droite avec désintégration de la substance grise. Les vaisseaux paraissent normaux et ne présentent ni péri ni endartérite pour expliquer ce ramollissement...

Dans un coupe de noyaux gris centraux de ce même côté gauche... on trouve des embolies microbiennes nettes, non pas des amas microbiens occupant la lumière d'un vaisseau sans réaction inflammatoire autour, mais accompagnés d'une gaine périvasculaire de lymphocytes et de polynucléaires. Les premiers sont réalisés post-mortem, les seconds sont de véritables embolies.

Depuis l'avènement des antibiotiques, il semblerait, d'après THIVOLET, que de tels embols infectants ne se rencontrent plus.

Cependant, il faut préciser que même avant 1940, il était possible de ne trouver aucun germe microbien dans un cerveau oslérien, tout comme actuellement. Ainsi, dans une observation de WINCKELMAN et ECKEL datant de 1930, et rapportée par M^lle KUYPERS sous le numéro 24 :

On voyait plusieurs vaisseaux complètement obstrués de masses hyalines dont une partie était recouverte de cellules endothéliales, produisant un rétrécissement marqué de la lumière vasculaire...

Le reste du cerveau ne montrait rien de remarquable : on ne trouvait aucun microbe... En résumé il y avait des foyers de ramollissement incomplet et on trouvait de vieilles lésions emboliques à l'intérieur.

Les thromboses locales.

Ce sont elles que l'on a opposées aux embolies à distance : elles proviennent directement de l'altération de l'endothélium vasculaire, au niveau duquel elles entraîneront le ramollissement.

Les phénomènes spasmodiques.

Ils expliquent les accidents neurologiques transitoires.

Embolies cérébrales, thromboses locales, endothéliite proli-

férative et parfois phénomènes spasmodiques concourent à donner le tableau clinique du *ramollissement cérébral*.

On peut grossièrement opposer au ramollissement le tableau de l'*hémorragie cérébrale*.

L'hémorragie cérébrale trouvant sa source soit dans un phénomène de fissuration artérielle élémentaire, soit dans la rupture de l'anévrysme mycotique.

L'hémorragie peut être de faible importance, simple exsudat, ou peut être grave, cataclysmique, résultant de la nécrose localisée d'un vaisseau sans que l'autopsie puisse arriver à retrouver un anévrysme incriminable.

De plus, elle peut parfois être tolérée pendant longtemps, s'enkyster et alors se manifester par un aspect pseudo-tumoral d'hématome cérébral parfois curable chirurgicalement (Moreau et Clerc). Au contraire, dans le cas de Chavanny et Œconomos, l'aspect clinique de tumeur cérébrale n'a pu être interprété que par l'autopsie.

L'anévrysme mycotique.

Ainsi dénommé par Osler, est souvent à l'origine de l'hémorragie cérébrale. Ils se développent tôt dans l'évolution de la maladie, sont souvent multiples, ont tendance à rester de petite taille (Lewis et Schrager) et résultent de la destruction de l'endothélium avec développement d'un phénomène ectasique de secours pour colmater la fissure artérielle.

Eux aussi surviennent malgré les traitements (Wood et Buford Hall) et se manifestent par la rupture comme dans le cas de Rathmell. Ils sont assez fréquents. Cates et Christie ont trouvé seize décès par rupture d'anévrysmes cérébraux sur quatre cent quarante-deux endocardites.

Il est très difficile d'établir une statistique valable des lésions anatomo-pathologiques. Nous avons surtout rencontré des ramollissements et des hémorragies (soit par fissuration, soit par rupture d'anévrysme).

Enfin, pour Kimmelstiel, pour Diamond, pour Winckel-

MAN et ECKEL, les lésions cérébrales artérielles sont constantes même lorsque le malade n'a jamais présenté d'accident clinique cérébral, avec un aspect d'encéphalite hémorragique (encéphalite à viridans, de KIMMELSTIEL, 1928).

Il semble donc que les manifestations cérébrales de la maladie d'Osler aient, dans tous les cas, une origine vasculaire : même lorsqu'il s'agit de lésions infectieuses.

Mais c'est le mécanisme de ces altérations vasculaires qui reste à préciser. Actuellement, on a tendance à considérer que dans la maladie d'Osler, la greffe bactérienne est endothéliale, c'est-à-dire qu'elle se ferait et sur les endothélia artériels et sur l'endocarde.

En réalité, l'endothéliite est plus probablement un phénomène d'allergie vasculaire générale par rapport à un germe essentiellement localisé à l'endocarde ainsi que PEYRI l'exposait en 1946 dans sa thèse inspirée par le professeur BROUSTET. De fait, cette notion de l'allergie est particulièrement intéressante car, comme le rappelle le professeur BROUSTET, « au point de vue anatomo-pathologique, la caractéristique principale des manifestations allergiques est la localisation périvasculaire de granulomes dont l'évolution se fait soit vers la résolution, soit vers la nécrose ischémique par oblitération des vaisseaux capillaires ».

Or, les modifications histologiques trouvées à l'examen de cerveaux ostériens sont absolument comparables aux lésions d'allergie vasculaire. C'est ce qui ressort bien de l'examen des constatations anatomo-pathologiques que DJORJEVIC a faites en 1956.

CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES

Il paraît intéressant de comparer les observations antérieures à 1940 avec les observations récentes. Cette séparation chronologique, en apparence arbitraire, se justifie par le fait que dès 1940 la pénicilline a été utilisée aux Etats-Unis dans le traitement de l'endocardite maligne.

En effet, on peut supposer que grâce aux antibiotiques on pourrait empêcher l'arrivée des accidents cérébraux, et qu'en particulier le nombre des accidents révélateurs serait plus important avant 1940 qu'avant.

Mais, auparavant, il est nécessaire de rechercher le pourcentage de fréquence des accidents cérébraux au cours de l'endocardite maligne.

FREQUENCE DES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES

Elle est assez difficile à fixer, car pas une statistique ne concordant à ce sujet on est obligé de réunir un grand nombre d'endocardites pour obtenir un chiffre moyen d'accidents cérébraux.

Dans la thèse de VERDIER (1954) on relève onze cas d'accident cérébral sur trente-trois endocardites, mais quatre seulement sur trente endocardites à entérocoques rapportées dans la thèse de BEN JAAFAR (1954).

MARTIN (1946) ne mentionne qu'un accident cérébral sur huit endocardites et en 1947 TERRASSE accuse un accident neurologique sur onze endocardites. DONZELOT (1953) relève treize manifestations cérébrales sur deux cent deux endocardites, alors que PLAVSIC et DJORJEVIC (1953), sur deux cent soixante-

deux endocardites comptent vingt-trois accidents cérébraux.

Anderson et Staffurth indiquent trois accidents cérébraux sur quatorze observations d'endocardites chez le vieillard (1955). En 1948, Sedaillan et Monnet, sur vingt-cinq endocardites accusent deux accidents cérébraux mortels et trois en cours d'évolution, non mortels.

En 1945, Dawson et Hunter présentent une série de vingt observations d'endocardite à streptocoque viridans qui contient cinq cas d'accidents cérébraux, dont trois mortels.

En 1946, Ward, Meanock et leurs collaborateurs indiquent trois accidents cérébraux sur dix-huit endocardites.

Wedgwood, en 1956, dans une étude sur le diagnostic précoce de l'endocardite, dit avoir rencontré dans 20 % des cas des signes mentaux et six embolies cérébrales. Sur soixante-cinq cas. Au total on relève sept cas d'accidents cérébraux ou psychiques indiscutables.

Muller, en 1947, ne mentionne que deux accidents cérébraux sur quinze endocardites. En 1944, sur sept endocardites rapportées par Loewe on relève deux accidents cérébraux.

Cates et Christie, en 1951, exposent quatre observations d'endocardite qui contiennent deux accidents cérébraux. En 1944, Katz et Elek présentent quatre endocardites qui comptent trois accidents cérébraux.

Enfin, Thivolet, dans sa thèse (1955) réunit quatre-vingt-deux observations qui contiennent douze accidents cérébraux.

Le total des observations mentionnées dans ces listes s'élève à sept cent quatre-vingt-dix-neuf, le total des accidents cérébraux à quatre-vingt-seize. On peut donc fixer la fréquence des accidents cérébraux dans la maladie d'Osler à 12 %, d'une façon générale.

Ce chiffre est un chiffre brut. Il varie naturellement avec la nature de l'endocardite : ainsi, plus une statistique moderne contient d'endocardites abactériémiques, plus cette dernière contiendra d'accidents cérébraux.

Mais on remarquera qu'en 1885 Osler exposait des séries

d'observations qui contenaient 12 % d'accidents cérébraux. Tout comme Mouquin en 1957 qui observe deux « embolies cérébrales » sur seize malades, soit 12,5 %.

FREQUENCE DES MODALITES D'APPARITION

C'est un pourcentage relatif aux seuls accidents cérébraux. Son intérêt est de montrer la quantité d'accidents imposant le diagnostic de l'endocardite et celle des manifestations survenant une fois le diagnostic posé.

Pour les observations antérieures à 1940

On trouve :

52 accidents révélateurs, soit 52 %.
48 accidents en cours d'évolution, soit 48 %.

Pour les observations postérieures à 1940.

34 accidents révélateurs, soit 48,6 %.
36 accidents en cours d'évolution, soit 51,4 %.

CAS DES ENDOCARDITES ABACTERIEMIQUES

Les auteurs contemporains considèrent que, actuellement, les accidents cérébraux sont plus fréquents dans les endocardites à hémoculture négative que dans les endocardites bactériémiques. On peut chercher à apporter une contribution à cette opinion en examinant les cent soixante-dix observations citées d'accidents cérébraux.

Observations antérieures à 1940

17 % de ces observations sont à hémoculture négative. D'après Libman on peut fixer la fréquence des endocardites abactériémiques à 5 % du total des endocardites d'avant 1940. En admettant un pourcentage de 11 à 12 % d'accidents cérébraux (très plausible car sur les trente observations de Jouve datant de 1937 on trouve huit accidents cérébraux) on peut

évaluer entre 37,4 et 40 % le pourcentage d'avant 1940 des accidents cérébraux dans les endocardites abactériémiques.

Observations postérieures à 1940.

Dans une statistique de 1947 portant sur cinquante-sept observations, DONZELOT indique que 40 % des formes abactériémiques ont présenté un accident cérébral.

En 1954, sur vingt-deux endocardites à hémoculture négative des services hospitaliers bordelais réunies dans la thèse de VERDIER, on relève neuf accidents cérébraux importants, soit un pourcentage de fréquence de 40,8 %.

CAS DES ENDOCARDITES BACTERIEMIQUES

Le pourcentage des accidents cérébraux y est beaucoup moins important que dans la forme à hémoculture négative.

On peut le situer aux environs de 10 % des formes bactériémiques.

Observations antérieures à 1940.

Les formes bactériémiques formaient environ 95 % des endocardites. Par le calcul on peut évaluer à 8 % des formes bactériémiques celles qui offraient un accident cérébral.

Observations postérieures à 1940.

Dans la même statistique de 1947, DONZELOT relève sur quarante-deux endocardites bactériémiques 10,5 % d'accidents cérébraux. Au contraire, sur neuf endocardites bactériémiques publiées dans la thèse de VERDIER on trouve un accident cérébral, soit 11,1 %.

MORTALITE DUE A L'ACCIDENT CEREBRAL

L'accident cérébral est une manifestation grave. Mais, même avant les antibiotiques, il n'entraînait pas toujours la

mort. Comme actuellement il pouvait n'être qu'un épisode de la maladie, le malade mourant soit en insuffisance cardiaque, soit de toute autre chose.

En effet, parmi les

Observations d'avant 1940

sur cent accidents cérébraux, soixante seulement ont tué le malade. Parmi ces soixante accidents mortels, onze sont à hémoculture négative.

Observations postérieures à 1940

sur soixante-dix accidents cérébraux, vingt-cinq seulement ont été la cause du décès du malade. Soit 37,5 % des accidents cérébraux, au lieu de 60 % avant l'ère des antibiotiques.

RELEVE DES OBSERVATIONS ANTERIEURES A 1940

Toutes ces observations sont différentes. Celles qui ont été sélectionnées pour illustrer certains chapitres de ce travail ont été citées sous le nom de leur auteur.

Rassemblées dans les travaux de JOUVE, KOFFAS, Mlle KUYPERS, SCHOTTKY et SOMMER, nous les désignons dans les tableaux suivants sous les numéros de référence de chacun de ces travaux.

La colonne décès correspond au cas où la mort du malade est directement le fait de l'accident cérébral.

A - Place dans l'évolution de l'endocardite (100 observations)

H +	*Acc. révélateur*	*Acc. d'évolution*	*Décès*
JOUVE	7, 14	1, 3, 10, 12.	10, 12
KOFFAS	1, 4, 5, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23 32.	2, 3, 12, 29, 11, 38, 39, 40.	11, 12, 14, 17, 18, 20, 32, 38, 39.
KUYPERS	1, 2, 4, 6, 7, 11, 25, 26, 28, 32, 34, 35, 37.	9, 16, 20, 31, 36, 39, 40, 45, 46, 47, 48, 51, 55.	1, 9, 11, 20, 25, 26, 28, 31, 32, 35, 40, 45, 47, 48.
SOMMER		3	3
H —	*Acc. révélateur*	*Acc. d'évolution*	*Décès*
JOUVE	13		
KOFFAS	6, 9, 13, 24, 34, 37.	7, 15, 23, 38.	6, 7, 13, 15, 24, 23, 34.
KUYPERS	14, 24.	21, 34, 44, 53.	14, 21, 44, 53.
H ?	*Acc. révélateur*	*Acc. d'évolution*	*Décès*
JOUVE	18		
KOFFAS	10, 31, 33, 35, 27, 36.	24	10, 27, 33, 35, 36.
KUYPERS	3, 8, 13, 29, 56.	22, 23, 41, 19, 17, 38, 42, 43, 52, 54.	3, 8, 13, 17, 22, 23, 29, 38, 41, 42, 43, 52, 56.
SCHOTTKY	1		1
SOMMER	5	2, 4, 6.	2, 4, 5, 6.
Total	52	48	60

B - Nature de la manifestation cérébrale (100 observations)

	Jouve	Koffas	Kuypers	Sommer	Schottky	*Total*
Hémiplégies ...	1, 7.	4, 6, 13, 14, 16, 18, 20, 27, 28, 29, 34, 37.	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 17, 31, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56.	2		46 %
Aphasie	18	14, 16, 27.	8, 16, 27, 30, 32, 33, 39.	2		12 %
Parésies	12	15, 17, 33.	11, 13, 20.			7 %
Acc. méningés ...	13	1, 2, 3, 8, 19.	18, 28, 29, 34.	4, 6,		12 %
Acc. cérébro-méningés ...		5, 9, 10, 11, 12, 35.	28, 29, 32, 31, 34, 35, 36, 37.			14 %
Acc. psychiques ..	10	21, 23, 24, 31, 32, 36.	10, 24, 25, 26.	5	1	13 %
Acc. sensoriels ...	3		19			2 %
Acc. bulbaires ...			27			1 %
Acc. oculaires ...		38, 39, 40.		3		4 %
Acc. convulsifs ...	14	29	21, 22, 23.			5 %

RELEVE DES OBSERVATIONS POSTERIEURES A 1940

Sur les soixante-dix observations choisies pour être réunies dans les tableaux suivants parce qu'elles offraient des renseignements cliniques suffisants, quatre seulement sont inédites.

Elles ont été classées en manifestations révélatrices (préthérapeutiques) et en manifestations en cours d'évolution qui correspondent chronologiquement aux manifestations en cours de traitement.

La colonne décès correspond au seul cas où la mort est le fait de l'accident cérébral.

Les observations sont indiquées sous le numéro que les auteurs leur ont donné dans leurs publications.

Aux observations citées non transcrites citées dans le chapitre de fréquence des accidents cérébraux, il faut ajouter une statistique de Mac Lean (1941) qui, sur trente endocardites, accuse treize accidents cérébraux.

Au total, en comptant les observations d'avant 1940, nous apportons les références de deux cent quarante cas d'accidents cérébraux.

C - Place dans l'évolution (70 observations)

H +	*Acc. révélateur*	*Acc. d'évolution*	*Décès*
Azerad	1		1
Anderson	14	3	3
Boudin	1		
Cates-Christie	1	3	
Dawson	12	1, 5, 7, 14.	5
Friedberg	1, 2		
Green	1		
Hamburger		1	
Hines	1		
Katz	3	1, 2	1, 2, 3.
Lœwe	6	4	
Moreau	1		
Martin	2		
Muller		5	
Quinn	1		
Sommer		7	7
Verdier	16		
Ward	273, 295	256	256
Wedgwood	3 cas non numérotés	4 cas non numérotés	3 cas

C. — Place dans l'évolution (70 *observations*).

(suite)

H —	*Acc. révélateur*	*Acc. d'évolution*	*Décès*
ANDERSON		6	
CAPLAN		1	1
CHAVANNY	1		1
DONZELOT	1		
GIRAUD[1]-LATOUR		1	
GIRAUD[2]-MAS		1	1
MULLER	2		
PAUNESCO		6, 8	
PLAVSIC		2, 3	2, 3
SOMMER		1	1
TERRASSE		409	
VERDIER	12, 14, 23, 28, 30.	6, 8, 10, 15, 18, 27.	6, 15, 27
Observations inédites	5, 9, 14.	3	

H ?	*Acc. révélateur*	*Acc. d'évolution*	*Décès*
BROUSTET		1	1
DAMADE[2]-DULONG		1	1
DAMADE[1]-LAVIGNOLLE	1		1
GIRARD	1		1
RATHMELL	1		1

Total	34	36	25

D - Nature des accidents (70 observations)

Nature	*N*	%	*Nom des auteurs*
Monoplégies ..	2	2,8	TERRASSE 409, VERDIER 16.
Hémiplégies ..	33	47,1	AZERAD, ANDERSON 3, BOUDIN, CAPLAN, CATES 1 et 3, CHAVANNY, DAWSON 5, 12 et 14, DONZELOT, GIRAUD 2, GREEN, KATZ 1 et 3, MULLER 2, LŒWE 4 et 6, MOREAU, MARTIN, PAUNESCO 6, PLAVSIC 3, QUINN, SOMMER 7, VERDIER 6, WARD 295 et 296, WEDGWOOD (4 cas), inédite 5, HAMBURGER.
Aphasies	9	12,8	BOUDIN, DAWSON 14, FRIEDBERG 2, MULLER 5, WARD 273 et 295, WEDGWOOD (1 cas), HAMBURGER, inédite 14.
Acc. convulsifs.	4	5,7	BROUSTET, HINES 1, DAMADE 2, inédite 3.
Acc. oculaires .	6	8,5	ANDERSON 6, DAWSON 1 et 7, PAUNESCO 8, VERDIER 18 et 28.
Parésies	8	11,4	FRIEDBERG 1 et 2, KATZ 2, MÜLLER 5, PAUNESCO 8, VERDIER 8, 15, 30.
Syndromes méningés ...	2	2,8	PLAVSIC 2, VERDIER 10.
Acc. psychiques	4	5,7	VERDIER 14 et 27, WEDGWOOD (2 cas).
Acc. divers ...	4	5,7	GIRARD, ANDERSON 14, TERRASSE 409, inédite 9.
Acc. cérébro-méningés ...	7	10	DAMADE 1, DAWSON 5, GIRAUD 1, SOMMER 1 et 7, VERDIER 23, RATHMELL.

SENS
DE LA MANIFESTATION CÉRÉBRALE

Les manifestations cérébrales de la maladie d'Osler sont, comme nous l'avons vu, très fréquentes. A tel point qu'elles constituent une *constante* de la maladie et non plus une éventualité.

En effet, ce n'est qu'en apparence que l'on pourrait trouver exagérés les pourcentages que nous avons fixés. Or, dans ces pourcentages, nous avons considéré l'accident cérébral, quelle que soit sa nature.

Ainsi, lorsque WEDGWOOD, sur soixante-cinq cas d'endocardite ne trouve que 6 % « d'embolies cérébrales » il reste en plein accord avec les pourcentages que nous établissons. Car, sur à peu près 12 % d'accidents cérébraux des endocardites, nous trouvons dans nos tableaux d'observations environ la moitié d'accidents majeurs à type d'hémiplégie.

Mais avant de tenter une interprétation des accidents cérébraux, il faut rappeler leurs aspects cliniques.

ASPECT CLINIQUE
DES MANIFESTATIONS CEREBRALES

C'est l'examen des statistiques qui amène à considérer l'accident cérébral comme un accident de l'évolution et à rejeter les multiples formes cliniques qui avaient été décrites avant 1940.

Descriptions classiques des accidents cérébraux.

On admettait dans leur étude des formes variant selon :

— La nature extérieure de l'accident (formes paralytiques, sensorielles, convulsives, psychiques...) ;

— La nature anatomo-pathologique macroscopique (formes méningées, cérébro-méningées, cérébrales). En particulier on avait voulu isoler une forme cérébrale pure qui apparaissait à un acmé de l'évolution lors d'une exacerbation des phénomènes généraux (CLAUDE) ;

— Les associations anatomo-pathologiques (formes associées à des abcès cérébraux, à la syphilis, à des tumeurs malignes).

Enfin, en mentionnant les accidents apoplectiques terminaux, on aura fait un tour à peu près complet de ces descriptions.

Aspects cliniques des manifestations.

Ces formes multiples n'offrent en réalité guère d'intérêt car il est préférable d'envisager uniquement la survenue d'un accident cérébral dans un certain pourcentage de probabilité et de voir la manifestation sous l'angle artériel de la maladie.

C'est donc surtout la chronologie de l'accident qui importe : non pas seulement au point de vue nosologique, mais surtout au point de vue diagnostic, donc thérapeutique.

Quant à l'aspect clinique proprement dit, il n'a guère changé par rapport à ce qu'il était avant les antibiotiques.

Nous relevons 46 % d'hémiplégies avant 1940 contre 47,1 % actuellement, 12 % d'aphasies avant 1940 contre 12,8 % actuellement, 5 % d'accidents convulsifs avant les antibiotiques contre 5,7 actuellement.

Certes, ces chiffres dépendent beaucoup du choix des observations. Ainsi, nous avons relevé beaucoup de formes psychiques avant 1940 : cela est uniquement dû au fait que pour prouver leurs existences, KOFFAS et M^lle^ KUYPERS les avaient recherchées avec soin.

Mais en pratique il est légitime de considérer que les aspects cliniques actuels sont comparables à ce qu'ils étaient avant les antibiotiques.

Etiologie des manifestations.

En se plaçant sur un plan général, on peut trouver trois grandes causes aux accidents :

— *L'allergie au traitement.*

— *L'urémie terminale* qui entraîne de la torpeur, des troubles psychiques et des crises éclamptiques. Ces accidents se situant en fin d'évolution de la maladie, au sein de l'insuffisance cardio-rénale.

— *L'atteinte artérielle généralisée* que l'on désigne habituellement par le terme d'endothéliite.

Mais, comme nous le verrons plus loin, ces trois grandes causes se ramènent au même mécanisme : l'urémie n'est qu'une conséquence de l'atteinte des artérioles des glomérules du rein et les accidents d'allergie sont, sinon identiques aux conséquences de l'endothéliite, du moins largement favorisés par elle.

LA PLACE DE L'ACCIDENT CEREBRAL

Avant de rechercher l'essence de l'accident cérébral, une étude rapide de sa place chronologique et de sa position par rapport aux deux formes d'endocardite selon l'hémoculture, s'impose. Et elle s'impose d'autant plus qu'elle permet d'en tirer des conséquences cliniques importantes.

Position chronologique.

En pratique la manifestation cérébrale se situe à deux moments importants de l'histoire clinique apparente de la maladie :

— Avant l'établissement du diagnostic où elle forme l'accident révélateur, parfois très précoce ;

— Pendant l'évolution apparente, connue, diagnostiquée de la maladie. Donc actuellement malgré le traitement.

Or, la répartition de ces deux types d'accidents (révélateur et d'évolution) s'est modifiée avec l'époque historique.

Cette modification des fréquences relatives, oscillant

autour de 50 % en plus et en moins est néanmoins assez nette et on pourrait croire que l'augmentation actuelle du nombre des accidents d'évolution est le fait de la thérapeutique. Comme s'il était apparu des accidents dus uniquement au traitement.

En réalité, cette modification peut s'expliquer parfaitement en tenant compte de certaines variantes qui sont : le raccourcissement de la durée d'évolution des formes bactériémiques du fait du traitement et l'allongement de la survie des formes abactériémiques (ce qui permet à de nouveaux accidents d'évolution d'apparaître dans ces formes). De plus, il faut tenir compte du fait que les formes à hémoculture positive sont passées de 95 % avant 1940 à 80 % seulement actuellement.

Ainsi, pour un chiffre quantitatif d'accidents révélateurs, sans doute comparable malgré la période historique parce qu'il ne fait que traduire une difficulté de diagnostic, il existe probablement actuellement davantage d'accidents d'évolution qui seront surtout le fait des formes à hémoculture négative.

Dans ces formes abactériémiques nous trouvons par exemple huit accidents d'évolution sur dix-sept cas avant 1940 contre dix-sept accidents d'évolution sur vingt-huit cas depuis les antibiotiques.

Le phénomène inverse se produit dans les formes bactériémiques, mais en moins marqué du fait d'une richesse moindre en accidents cérébraux de ces formes.

Et tout ceci nous explique pourquoi le nombre global des accidents révélateurs est passé de 52 % avant 1940 à 48 % actuellement, tandis que les accidents d'évolution passaient de 48 à 52 %.

Ce sont de telles considérations basées sur les statistiques qui font soupçonner que les accidents cérébraux sont dus avant tout à la maladie elle-même, et que la thérapeutique n'a qu'un rôle insignifiant dans leur déclenchement, en tout cas insuffisant pour expliquer les variations de pourcentage.

Rapports avec les deux formes d'endocardite type Osler.

Les accidents cérébraux présentent une fréquence sensiblement différente selon qu'il s'agit d'endocardites bactériémiques ou d'endocardites à hémoculture négative.

En pratique, actuellement comme avant l'ère des antibiotiques, les formes bactériémiques contiennent environ 10 % d'accidents cérébraux, tandis que les formes à hémoculture négative en contiennent environ 40 %.

En effet, depuis ces dernières années, on a nettement séparé dans les endocardites malignes deux formes principales selon la nature de l'hémoculture.

Les formes abactériémiques qui, d'après JIMENEZ DIAZ et ARJONA, se caractérisent par une hémoculture constamment négative, une forte température avec hépato et splénomégalie, une atteinte rénale constante, une altération des artérioles et des manifestations viscérales (dont les nerveuses) beaucoup plus fréquentes que dans les formes bactériémiques. Le tableau est complété par l'anémie, la leucopénie, l'accélération de la vitesse de sédimentation et une hyperprotéinémie portant sur les γ-globulines. A l'inverse de l'hémoculture, les myélocultures seraient constamment positives. Enfin, le pronostic serait plus redoutable, du fait, surtout, de la fréquence de l'insuffisance cardiaque.

Les formes bactériémiques qu'on leur oppose, au contraire, ont une séméiologie comparable, avec quelques variantes qui rendent le tableau moins alarmant. En pratique médicale, la différence entre les deux formes réside surtout sur le plan thérapeutique, la forme bactériémique étant plus facile à guérir.

D'ailleurs, une séparation absolue entre les deux formes est malaisée, car il existe des formes de transition (en particulier, abactériémiques à bactériémie transitoire) et les lésions anatomo-pathologiques sont en tous points comparables.

Il semble ainsi préférable de concevoir des formes séparées par leur degré de gravité en fonction de l'épuisement des réac-

tions de défense de l'organisme. Les formes bactériémiques correspondant peut-être à des endocardites évoluant depuis moins longtemps que les formes abactériémiques extrêmement insidieuses ainsi que le laissent supposer nos observations inédites.

Néanmoins, il est intéressant de constater que les pourcentages des accidents cérébraux dans ces deux formes d'endocardite ne semblent pas avoir été modifiés par l'antibiothérapie.

De plus, il est à remarquer que l'on observe des cas d'endocardite où l'accident cérébral n'apparaît que lorsque l'hémoculture a été négativée par le traitement.

C'est ce qui se passe dans une observation de HAMBURGER où l'hémiplégie droite est apparue vingt-huit jours après le début du traitement d'une endocardite à streptocoque viridans, alors que l'hémoculture était négativée depuis quatorze jours. Le même phénomène s'est produit dans l'observation 16 de VERDIER.

SIGNIFICATION DE L'ACCIDENT CEREBRAL

L'identicité des pourcentages des accidents cérébraux dans leur nature, à l'intérieur des deux types de la maladie d'Osler ; l'explication que l'on peut donner des variations des pourcentages de répartition en accidents révélateurs et d'évolution, laissent supposer que la maladie d'Osler n'a pas beaucoup changé le mécanisme de fabrication de ses accidents malgré l'antibiothérapie.

De plus, à la lecture de nos cent soixante-dix observations, il nous est apparu que l'accident cérébral était toujours une conséquence et un témoin de l'évolution de la maladie.

Accident de l'évolution de la maladie.

Dès les premières études sur les endocardites, on avait remarqué que « l'accident embolique » semblait s'accompagner en général d'une exacerbation du tableau infectieux, dont

l'image la plus frappante était « l'accident apoplectique terminal ».

Mais, en 1957, on peut objecter que le traitement antibiotique est capable d'engendrer des accidents vasculaires, au détriment du potentiel évolutif de la maladie.

Or, dans toutes nos observations inédites, l'accident cérébral traduit une poussée évolutive car il est accompagné d'autres phénomènes artériels brutaux :

— douleur lombaire brutale dans le cas 3,

— artérite des membres inférieurs dans le cas 5,

— nodosités osléniennes dans le cas 9,

— baisse de l'état général, purpura et ménorragies peut-être rattachées à tort à la ménopause dans le cas 14.

Il en est de même dans les cas de TERRASSE, de VERDIER, de SOMMER, dans nos observations 4, 10, 11, 13, 15 et 17.

Dans un autre ordre d'idées, DONZELOT, en 1953, a remarqué que la γ-globulinémie (qui varie tout au long de l'évolution d'une endocardite car elle traduit, sans doute, les réactions du système réticulo-endothélial) augmentait au cours des poussées évolutives, et que son élévation, au cours de la maladie, coïncidait avec l'apparition des accidents périphériques, dont les accidents cérébraux.

C'est ce que l'on voit pour ses cas 9, 10 et 11 où l'accident cérébral d'évolution en cours de traitement est accompagné par un clocher brusque de la γ-globulinémie.

En définitive, même l'accident en cours de traitement semble un accident de l'évolution, qui témoigne de la marche de la maladie.

Lorsque l'évolution de la maladie est silencieuse, ils révèlent l'endocardite et peuvent paraître isolés, sans tableau infectieux.

Au contraire, lorsqu'ils sont des accidents de franche évolution, on les rattache facilement à leur cause, car ils sont souvent accompagnés dans le temps par d'autres phénomènes

artériels (spléniques, rénaux, cutanés...) soit simultanés, soit légèrement antérieurs ou postérieurs, à quelques jours près.

L'endothéliite généralisée.

L'accident cérébral semble n'être qu'une des conséquences de l'atteinte artérielle de la maladie d'Osler. Qu'il en soit une conséquence directe si l'on admet, à la suite de MERKLEN et WOLF, la primauté des thromboses locales, ou qu'il en soit une conséquence indirecte si l'on admet l'existence des embolies.

De toute façon, cette atteinte endothéliale avait déjà été observée par OSLER et il est impossible de ne pas être frappé par les travaux de KIMMELSTIEL, de DIAMOND, de WINCKELMAN et ECKEL qui, lors d'autopsies systématiques d'ostériens, ont trouvé constamment des lésions artérielles cérébrales (à type surtout d'endothéliite proliférative) même chez des malades qui n'avaient jamais présenté d'accident neurologique clinique.

Ces travaux datent de 1928 à 1933. Et ils supportent la comparaison avec les publications de 1956 de DJORJEVIC, dans lesquelles cet auteur prolonge ce qu'il avait établi en 1953 avec PLAVSIC, à savoir la constance probable des lésions artérielles dans la maladie d'Osler.

Daprès DJORJEVIC, les manifestations artérielles périphériques sont manifestes au point de vue clinique dans 50 % des cas et « parmi les autres 50 % la moitié est détectée par des méthodes cliniques et l'autre moitié par de minutieuses recherches histologiques de la paroi des artères ».

De plus, les lésions anatomo-pathologiques que l'on trouve actuellement sont les mêmes que celles que l'on trouvait avant 1940 : en 1953, PLAVSIC et DJORJEVIC observent l'endothéliite proliférative ; en 1949, SOMMER reprend l'encéphalite à viridans de KIMMELSTIEL (1928).

Mais, du fait de la similitude entre lésions oslériennes et lésions allergiques vasculaires, on peut faire de graves objections à cette tentative d'explication de l'accident cérébral par l'endothéliite et chercher à l'expliquer, au contraire, par une allergie au traitement.

Or, nous n'avons rencontré, sur environ cent observations modernes, qu'un seul cas indiscutablement lié à une allergie directe à l'antibiotique : c'est l'observation 18 (prof. BROUSTET) où l'accident succède automatiquement à l'injection de pénicilline, tout comme surviendrait un œdème de Quincke.

De plus, certains auteurs comme GIRAUD décrivent les accidents artériels du huitième jour qui suivent d'une semaine l'instauration du traitement. Leur rythmicité peut laisser supposer une origine allergique : mais ils restent peu fréquents (3 cas peuvent ainsi être expliqués).

En réalité, ces accidents du huitième jour peuvent être interprétés dans le cadre des « récidives en territoires sensibilisés » sur lesquelles GIRAUD a insisté. Les altérations vasculaires multiples de la maladie servant alors de point d'appel à des phénomènes, apparemment purement allergiques, déclenchés par la présence de l'antibiotique.

Or, de tels phénomènes existaient bien avant la pénicilline :

— aphasies transitoires à répétition dans l'observation de HEUBNER (1864) ;

— phénomènes épileptoïdes à répétition dans l'observation 14 de JOUVE (1936) ;

— amauroses transitoires à répétition dans l'observation 3 de JOUVE (1936).

Ces trois exemples peuvent être comparés avec le cas 15 de VERDIER (1954) où l'on voit se succéder dans le temps et malgré le traitement, une paralysie faciale droite avec hémianesthésie droite, un œdème de la papille droite et enfin une nouvelle paralysie faciale droite.

De tels exemples confirment bien cette impression de similitude des accidents cérébraux d'avant et de depuis l'ère des antibiotiques.

Quant aux phénomènes apparemment infectieux, tout donne à croire, tant leur structure inflammatoire à point de départ vasculaire est nette, réalisant un aspect d'encéphalite hémorragique, qu'ils ne sont que l'expression de cette endo-

théliite réactionnelle dont MERKLEN et WOLF ont écrit qu'elle traduisait l'allergie de l'organisme au germe microbien.

En définitive, il semble que l'antibiothérapie n'a pratiquement pas modifié la fréquence, la nature et l'aspect clinique des manifestations cérébrales de la maladie d'Osler. Dans sa genèse, l'accident cérébral fait surtout appel à l'endothéliite : si l'antibiotique peut créer de toute pièce un accident cérébral, il faut remarquer qu'il trouve dans la maladie d'Osler un terrain tout préparé à son action.

Il est même permis de se demander si, en l'absence de traitement, l'accident cérébral n'apparaîtrait pas à l'heure même à laquelle il survient pendant le traitement, ce qui fait soupçonner un rôle de la médication.

Cependant, pour ne pas réduire à rien l'influence du traitement, on peut penser que la présence de l'antibiotique ne fait qu'accélérer l'apparition d'un accident qui peut parfaitement se produire sans lui, mais qui ne serait survenu qu'un peu plus tard en son absence.

D'ailleurs, cette comparaison entre des observations d'avant et de depuis l'ère des antibiotiques équivaut à comparer des endocardites non traitées avec des traitées.

A ce sujet, il faut rappeler que, dans un autre domaine, THIVOLET rapporte dans sa thèse que « VILLERÉAL et SOKOLOFF ont constaté que l'incidence des lésions rénales anatomiques est la même, soit 25 %, dans une série de soixante-dix-huit cas non traités et dans une série de vingt-deux cas traités ».

Chiffre que l'on peut comparer avec les résultats de DJORJEVIC qui voit, en 1956, le tableau de l'endocardite se compléter dans 24,6 % des cas de signes d'insuffisance rénale avec azotémie.

PRONOSTIC DE L'ACCIDENT CEREBRAL

En 1887, EBSTEIN remarquait que plus tôt apparaissait l'accident cérébral, plus proche était la mort.

En effet, si l'accident cérébral a le même intérêt théorique

que le panaris d'Osler, il entraîne des conséquences graves du fait qu'il frappe des centres majeurs.

Et, pour adapter l'opinion pessimiste d'EBSTEIN à soixante-dix ans de distance, alors que l'antibiothérapie a amélioré le pronostic de la maladie, il faut dire que l'apparition de la manifestation cérébrale doit faire envisager que le traitement sera délicat.

Le pronostic de l'accident lui-même est très variable : avant les antibiotiques 60 % des accidents cérébraux tuaient le malade, contre 35 % actuellement.

Mais l'accident cérébral traduit surtout une intensité d'évolution de la maladie, ce qui signifie que l'altération vasculaire, dont il est la conséquence, est installée depuis longtemps. Et si les formes à hémoculture négative ont davantage d'accidents cérébraux, c'est probablement parce qu'elles ont une installation plus insidieuse, plus sournoise, où les dégâts artériels s'installent à bas bruit, ainsi que le laissent supposer nos observations inédites.

C'est pourquoi VERDIER, en 1954, constatait que des malades dont il rapportait l'histoire, tous ceux qui avaient présenté un accident cérébral majeur étaient morts.

C'est à ce propos que l'accident révélateur précoce prend une très grosse importance : il est une manifestation d'alarme dont l'existence chez tout « oslérien en puissance » (ancien rhumatisant ou choréique, cardiopathe congénital) doit faire mettre en train les examens complémentaires du diagnostic (vitesse de sédimentation, hémoculture, numération globulaire, électrophorèse, examens du culot urinaire et du fond d'œil).

Même si cet accident nerveux est afébrile, fugace ou aussi atypique que des troubles mentaux.

CONCLUSIONS

L'étude des manifestations cérébrales de la maladie d'Osler nous conduit à remarquer que :

1° Elles peuvent prendre tous les aspects de la pathologie cérébrale.

2° Il n'y a pas lieu de décrire une « forme cérébrale » de la maladie.

3° On peut distinguer, selon la chronologie de l'accident :

— des accidents révélateurs de l'endocardite,

— des accidents survenant une fois le diagnostic établi, qui sont des accidents de franche évolution.

4° Elles sont toujours la conséquence de l'atteinte des artères cérébrales, modalité de l'endothéliite périphérique vasculaire concomitante de l'endocardite.

5° L'existence de traitements antibiotiques puissants n'empêche pas leur apparition qui est alors due soit à :

— une inaction du traitement sur les lésions artérielles,

— des phénomènes allergiques où l'action réactogène des médicaments est « appelée » sur des territoires vasculaires sensibilisés par l'altération endothéliale de la maladie,

— l'urémie terminale.

6° Les manifestations cérébrales forment une constante de la maladie et ont une fréquence globale d'environ 12 %.

7° Elles sont beaucoup plus fréquentes dans la forme abactériémique de l'endocardite (environ 38 %).

8° Les accidents révélateurs de l'endocardite peuvent être très précoces, précédant dans certains cas de plusieurs mois l'établissement du diagnostic.

9° L'apparition des antibiotiques n'a pas modifié les pourcentages de fréquence des accidents cérébraux dans les deux formes d'endocardite selon l'hémoculture, ni les fréquences des natures des accidents, qui sont comparables actuellement à ce qu'ils étaient avant l'ère des antibiotiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le Doyen,
R. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
P. BROUSTET.

VU, ET PERMIS D'IMPRIMER,
Bordeaux, le 4 avril 1957.
Le Recteur d'Académie,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABIGNOLI (E.). — Conception nouvelle de la maladie d'Osler. *Marseille médical*, 1954, *19*, 1, 17-31.
2. ANDERSON (H.-J.) et STAFFURTH (J.-S.). — Subacute bactérial endocarditis in the elderly. *Lancet*, 1955, *269*, 6899, 1055-1058.
3. AZERAD (E.). — Endocardite maligne lente, traitée par la pénicilline. Négativation de l'hémoculture, mort par double hémiplégie successive. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1945, *61*, 377-380.
4. BERGOUIGNAN (M.). — Problèmes actuels de la pathologie artérielle du cerveau. *Concours Médical*, 1949, *71*, 35, 1951-1959.
5. BOUDIN (G.) et SABOURAUD (O.). — Hémiplégie droite avec aphasie révélatrice d'une endocardite infectieuse chez une mitrale. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, *66*, 160-164.
6. BROUSTET (P.), BRISOU (J.) et BERGE. — Aspects de la maladie d'Osler depuis l'ère des antibiotiques. *France Médicale*, 1953, *16*, 2, 5-8.
7. BROUSTET (P.), BLANCHOT (P.), BRICAUD (H.) et CABANIEU. — Accidents provoqués par les antibiotiques au cours du traitement de l'endocardite infectieuse. *Jour. Méd. Bordeaux*, 1955, *132*, 10, 953-958.
8. CAPLAN (H.). — Monilial endocarditis following a treatment with antibiotics. *Lancet*, 1955, *268*, 6897, 957-958.
9. CATES (J.-E.), CHRISTIE (R.-V.) et GARROD. — Penicillin resistant subacute bactérial endocarditis treated by a combination of penicillin and streptomycin. *Brit. Méd. Journ*, 1951, *1*, 4708, 653-656.
10. CHAVANNY (J.-A.), ŒCONOMOS (D.). et HAGENMULLER (D.). — A propos de l'hémiplégie cardiaque. *Presse Méd.*, 1954, *28*, 582-583.
11. CLAUDE (H.) et OURY (P.). — Accidents nerveux de l'endocardite maligne prolongée. *Revue de Médecine*, août 1922, pp. 449-473.
12. COURTY (A.) et BISCAYE (A.). — Accidents artériels au cours de la pénicillinothérapie. *Presse Méd.*, 1947, *64*, 734-735.

13. Damade (R.), Lavignolle (A.), Pelletier (C.) et Giraudet. — Sur un cas de maladie d'Osler à forme cérébro-méningée. *Journ. Méd. Bordeaux*, 1946, *123*, 113-114.

14. Damade (R.), Dulong de Rosnay (C.) et Martin-Dupont (C.). — Endocardite infectieuse stabilisée par les antibiotiques. Mort en insuffisance cardiaque. *Journ. Méd. Bordeaux*, 1950, *127*, II, 769.

15. Dawson (M.-H.) et Hunter (T.-H.). — Treatment of subacute endocarditis with penicillin. *J.A.M.A.*, 1945, *127*, 3, 129-136.

16. Djorjevic (S.). — Nos vues actuelles sur le tableau clinique, l'évolution et le pronostic de l'endocardite bactérienne subaiguë. *Sem. Hôp. Paris*, 1956, *32*, 71, 3745-3752.

17. Donzelot (E.), Kaufman (H.) et Castel (Y.). — Intérêt de la cortisone dans le traitement des endocardites infectieuses à hémoculture négative. *Sem. Hôp. Paris*, 1952, *28*, 33, 1371-1374.

18. Donzelot (E.), Kaufman (H.) et Escalle (J.-E.). — La forme à hémoculture négative de la maladie d'Osler. *Sem. Hôp. Paris*, 1947, *23*, 23, 1508-1513.

19. Donzelot (E.), Kaufman (H.), Le Bozec (J.-M.) et Mende (S. de). — Intérêt de l'électrophorèse dans l'étude des endocardites infectieuses subaiguës. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, *29*, 31, 1533-1539.

20. Donzelot (E.), Kaufman (H.), Le Bozec (J.-M.) et Escale (J.-E.). — Pronostic immédiat et lointain de l'endocardite infectieuse subaiguë. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, *29*, 31, 1544-1548.

21. Duperié (R.), Gré, Dervillée (P.) et Dubarry (J.-J.). — Endocardite d'Osler avec crises bravais-jacksoniennes. *Journ. Méd. Bordeaux*, 20 janvier 1936.

22. Falconer. — The importance of optic neuritis and retinal haemorrhages in the diagnostic of chronic septic endocarditis. *Quat. Journ. of Méd.*, 1910.

23. Fayolle. — Un cas d'endocardite maligne à évolution lente. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 fév. 1918.

24. Freidberg (C.-K.). — Treatment of subacute bacterial endocarditis with aureomycin. *J.A.M.A.*, 1952, *148*, 2, 98-103.

25 GIRARD (P.-F.), BONAMOUR (G.) et DURAND DE GEVIGNEY. — Paralysie du pathétique dans le syndrome protubérantiel de l'artère cérébelleuse supérieure. *Sem. Hôp. Paris*, 1952, 28, 55-56, 2311-2317.

26. GIRAUD (G.). — Le pronostic et les bases du traitement des endocardites infectieuses subaiguës en 1953. *Gazette des Hôp.*, 1954, *126*, 12, 319-321.

27. GIRAUD (G.), LATOUR (H.), SALVAING (J.) et LEVY (A.). — Quelques aspects artériels nouveaux des maladies d'Osler traitées par les antibiotiques. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66.

28. GIRAUD (G.), MAS (P.), BOYER (F.) et IZARN (P.). — Endocardite maligne post abortum. Hémorragie cérébro-méningée terminale. *Montpellier Méd.*, 1948, 33-34, 6, 378-380.

29. GREEN (E.-T.). — Subacute bactérial endocarditis with cerebral embolism success fully treated by penicillin and heparin. *Canadian Méd. Ass. Journ.*, 1945, 53, 425-427.

30. HAMBURGER (M.) et STEIN (L.). — Streptococcus viridans subacute bacterial endocarditis. *J.A.M.A.*, 1952, *149*, 6, 542-543.

31. HEUBNER. — Ueber lang dauernde Fieber zustande unklaren Ursprungs. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1864, 62-64.

32. HINES (L.-E.) et KESSLER (D.-L.). — The effect of penicillin on heparin tolerance. *J.A.M.A.*, 1945, *128*, 11, 794-796.

33. BEN JAAFAR (M.-C.). — Endocardites à entérocoques et difficultés de leur traitement. Thèse n° 99, Bordeaux, 1954.

34. JIMENEZ, DIAZ et ARJONA (E.). — Nouvelles études sur l'endocardite maligne abactérienne et sur son étiologie. *Cardiologia*, 1950, *16*, 1-2, 110-124.

35. JOUVE (A.-X.). — Aspects cliniques et diagnostic des endocardites malignes prolongées. *Marseille Méd.*, 1937, n^{os} 7, 8, 9, 10 et 11.

36. KATZ (L.) et ELEK (S.-R.). — Combined heparin and chemotherapy in subacute bacterial endocarditis. *J.A.M.A.*, 1944, *124*, 3, 149-152.

37. KAUFMAN (H.). — L'endocardite infectieuse à hémoculture négative. *Progrès Médical*, 1954, 82, 1, 3-7.

38. KIMMELSTIEL. — Ueber Viridans Encephalitis bei Endokarditis Lenta. *Beitr. z. path. Anat. U. z. allg. Path.*, 1928, 79, 39.

39. KLEIN (J.-J.) et CROWELL (D.). — Mycotic aneurysm of the ulnar artery. *J.A.M.A.*, 1946, *130*, 17, 1220-1221.

40. KOFFAS (D.). — Contribution à l'étude anatomo-clinique des complications nerveuses des endocardites malignes subaiguës et lentes, type Osler. Thèse n° 804, Paris, 1937.

41. KUYPERS (F.). — Contribution à l'étude clinique de la forme cérébrale de l'endocardite maligne lente. Thèse n° 434. Paris, 1937.

42. LIBMAN (E.). — Characterization of various forms of endocarditis. *J.A.M.A.*, 1923, 80, 12, 813-818.

43. LŒFFLER (W.). — A propos des endocardites dites lentes. *Sem. Hôp. Paris*, 1952, 28, 91, 3693-3699.

44. LŒWE (L.), ROSENBLATT (P.), GREENE (H.-J.) et RUSSEL (M.). — Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis. *J.A.M.A.*, 1944, *124*, 3, 144-149.

45. MACLEAN (J.), MEYER (B.-B.-M.) et GRIFFITH (J.-M.). — Heparin in Subacute bacterial endocarditis. *J.A.M.A.*, 1941, *117*, 22, 1870-1880.

46. MARTIN (R.), SUREAU (B.), BERROD (J.), FRIBOURG, BLANC (A.), DEPIN (F.) et SCHURR (O.). — Résultats obtenus chez huit malades atteints d'endocardites malignes lentes traitées par la pénicilline. *Paris Médical*, 1946, 131, 25-36.

47. MERKLEN et WOLF. — Participation des endothéliites artéro-capillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente. *Presse Méd.*, 1928, 36, 3, 97-100.

48. MERZWEILER (A.), WALTER (A.-M.) et HEILMEYER (L.). — Bericht zur Endokarditis Lenta nach 1945 in Deutschland. *Deutsch. Méd. Woch.*, 1953, 78, 15, 560-565 ; 17, 639-642 ; 18 605-668.

49. MONNET (P.), FROMENT (R.) et VIALLET. — Les réactions sérologiques de la syphilis au cours des endocardites infectieuses, leur variabilité d'interprétation. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, 1418-1423.

50. MOREAU (R.), CLERC (R.), PÉPIN et GOBET (M^lle^). — Hématome cerebral au cours d'une endocardite maligne subaiguë à enterocoques. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 3-4, 121-123.

51. Mouquin (M.). — Aspects cliniques et thérapeutiques actuelles de la maladie d'Osler. *Sem. Hôp. Paris*, 1957, 33, 15, 956-962.

52. Müller (B.) et Marandon (G.). — Traitement des endocardites infectieuses. *Journ. Méd. Lyon*, 1947, 28, 863-874.

53. Osler (W.). — Guestonian's lectures on malignant endocarditis. *Brit. Med. Journ.*, 1885, 1, pp. 467, 522, 577.

54. Paunesco (C.), David (C.), Papadopol (S.), Berceanu, Mihailide, Tiucra et Theodoresco. — Contribution au traitement par la pénicilline de la maladie de Jaccoud-Osler. *Arch. Mal. Cœur*, 1948, 41, 85-89.

55. Peyri (J.). — Contribution à l'étude du sang dans la maladie d'Osler. Thèse n° 5, Bordeaux, 1946.

56. Plavsic (C.), Djorjevic (S.) et Josipovic (V.). — Les artérites périphériques latentes de l'endocardité infectieuse subaiguë. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29, 20, 996-1001.

57. Quinn (E.-L.), Colville (J.-M.), Cox (F.-J.) et Truent (J.). — Phenoxymethyl pénicillin therapy of subacute bacterial endocarditis. *J.A.M.A.*, 1956, 160, 11, 931-936.

58. Rathmell (T.-K.), Mora (G.), Dessel (J.-F.) et Trenton. — Mycotic aneurysm of the circle of Willis. *J.A.M.A.*, 1952, 150, 6, 555-556.

59. Raynaud (R.), Robert d'Eshougues (J.) et Bernasconi (P.). — L'électrophorèse dans les endocardites bactériennes subaiguës. *Sem. Hôp. Paris*, 1952, 28, 70, 2722-2729.

60. Sedaillan (P.) et Monnet (P.). — Au sujet de vingt-cinq observations d'endocardites infectieuses traitées par les antibiotiques. *Arch. Mal. Cœur*, 1948, 41, 77-83.

61. Schottky (J.). — Ueber eine Schwere chronische Psychose nach Endokarditis, Zugleich ein Beitrag zur Abgenzung der Schizophrenie. *Die Nervenazt*, 1940, 6, 247-260.

62. Sommer (F.). — Ueber Encephalitis bei Endokarditis lenta. *Wien. Klin. Wschr.*, 1949, 19, 292-299.

63. Stengel et Wolferth. — Mycotic aneurysms of intramuscular origin. *Arch. Int. Méd.*, 1923, 31, 527-554.

64. Terrasse (J.), Fougoux (C.) et Lère (J.). — Sur onze cas d'Endocardite maligne lente traités par la pénicilline. *Presse Méd.*, 1947, 53, 600-601.

65. THIVOLET (J.). — Evolution et thérapeutique actuelles de l'endocardite infectieuse. Thèse n° 96, Lyon, 1955.

66. VERDIER (J.). — Le pronostic lointain des endocardites infectieuses subaiguës traitées par les antibiotiques. Thèse n° 49. Bordeaux 1954.

67. WARD (G.-E.), MEANOCK (R.-I.), SELBIE (F.-R.) et SIMON (R.-D.) — Treatment of subacute bacterial endocarditis by penicillin. *Brit. Med. Journ.*, 1946, *1*, 4445, 383-386.

68. WEDGWOOD (J.). — Early diagnostic of subacute bacterial endocarditis. *Lancet*, 1955, *269*, 6899, 1058-1063.

69. WINCKELMAN et ECKEL. — Brain in bacterial endocarditis. *Arch. of Neurol. and Psychiatry*, 1930, *23*, 1161-1182.

70. WOOD (W.) et BUFORD HALL. — Splenic rupture in bacterial endocarditis. *Arch. Int. Med.*, 1954, *93*, 633-639.

TABLE DES MATIÈRES

1. ETUDE HISTORIQUE 9

2. MODALITES CLINIQUES DES MANIFESTATIONS CEREBRALES 12

a) Nature des manifestations 14

b) Date d'apparition des accidents 37

3. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE 65

4. CONSIDERATIONS STATISTIQUES 72

5. TABLEAUX DES OBSERVATIONS 77

6. SENS DE LA MANIFESTATION CEREBRALE 82

7. CONCLUSIONS 93